

PCT

世界知的所有権機関

国際事務局



## 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

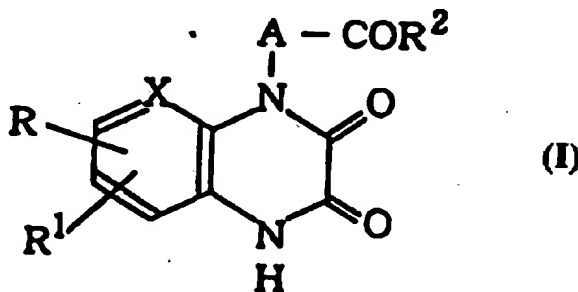
<b>(51) 国際特許分類6</b> <b>C07D 403/04, 471/04, 241/44, A61K</b> <b>31/495</b>	<b>A1</b>	<b>(11) 国際公開番号</b> <b>WO96/10023</b>  <b>(43) 国際公開日</b> <b>1996年4月4日 (04.04.96)</b>
<b>(21) 国際出願番号</b> <b>PCT/JP95/01922</b> <b>(22) 国際出願日</b> <b>1995年9月25日 (25.09.95)</b>  <b>(30) 優先権データ</b> 特願平6/231908 1994年9月27日 (27.09.94) JP 特願平7/59482 1995年3月17日 (17.03.95) JP  <b>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について)</b> 山之内製薬株式会社 (YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.)[JP/JP] 〒103 東京都中央区日本橋本町2丁目3番11号 Tokyo, (JP) <b>(72) 発明者：および</b> <b>(75) 発明者／出願人 (米国についてのみ)</b> 穴倉淳一 (SHISHIKURA, Jun-ichi)[JP/JP] 〒305 茨城県つくば市二の宮二丁目5番9-224 Ibaraki, (JP) 井波 寛 (INAMI, Hiroshi)[JP/JP] 〒305 茨城県つくば市二の宮三丁目13番1-403 Ibaraki, (JP) 坂本修一 (SAKAMOTO, Shuichi)[JP/JP] 〒300-12 茨城県牛久市神谷六丁目19番27号 Ibaraki, (JP) 塚本紳一 (TSUKAMOTO, Shin-ichi)[JP/JP] 〒305 茨城県つくば市小野川4-14 Ibaraki, (JP)	笹又理央 (SASAMATA, Masao)[JP/JP] 〒300-24 茨城県筑波郡谷和原村網の台六丁目3番16号 Ibaraki, (JP) 岡田正路 (OKADA, Masamichi)[JP/JP] 〒305 茨城県つくば市春日二丁目35番2-305 Ibaraki, (JP) 藤井光夫 (FUJII, Mitsuo)[JP/JP] 〒270 千葉県松戸市新松戸東6-18 Chiba, (JP) <b>(74) 代理人</b> 弁理士 長井省三, 外 (NAGAI, Shozo et al.) 〒174 東京都板橋区小豆沢1丁目1番8号 山之内製薬株式会社 特許情報部内 Tokyo, (JP)  <b>(81) 指定国</b> AM, AU, BB, BG, BR, BY, CA, CN, CZ, EE, FI, GE, HU, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LK, LR, LT, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SD, SG, SI, SK, TJ, TM, TT, UA, US, UZ, VN, 欧州特許 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG), ARIPO特許 (KE, MW, SD, SZ, UG).  添付公開書類 国際調査報告書	

(54) Title: 1,2,3,4-TETRAHYDROQUINOXALINDIONE DERIVATIVE

(54) 発明の名称 1,2,3,4-テトラヒドロキノキサリンジオン誘導体

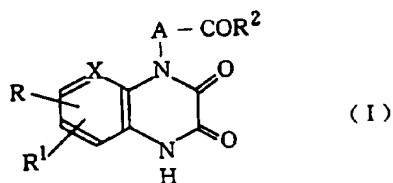
(57) Abstract

A 1,2,3,4-tetrahydroquinoxalindione derivative represented by general formula (I) or a salt thereof, an NMDA-glycine receptor and/or AMPA receptor antagonist and a kainate neurocytotoxicity inhibitor each containing the same, and a medicinal composition comprising the above-mentioned compound and pharmaceutically acceptable carriers: wherein X represents N or CH; R represents imidazolyl or di(lower alkyl)amino; R<sup>1</sup> represents (1) halogeno, nitro, cyano, carboxy, amino, mono- or di(lower alkyl)amino, lower alkanoyl, lower alkylthio, lower alkylsulfinyl, lower alkylsulfonyl, or carbamoyl, (2) lower alkyl or lower alkoxy which may be substituted by halogeno, carboxy or aryl, or (3) phenyloxy which may be substituted by lower alkoxy carbonyl or carboxy; R<sup>2</sup> represents hydroxy, lower alkoxy, amino, or mono- or di(lower alkyl)amino; and A represents optionally substituted alkylene or -O-B- (B being lower alkylene); provided the case wherein R represents imidazolyl, R<sup>1</sup> represents cyano, A represents ethylene and R<sup>2</sup> represents hydroxy is excepted.



(57) 要約

下記一般式 (I) で示される 1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリンジオン誘導体又はその塩、およびそれを含有する NMDA-グリン受容体および/又は AMPA 受容体拮抗剤、カイニン酸神経細胞毒性作用阻害剤。また、当該化合物と製薬学的に許容される担体からなる医薬組成物。



(式中の記号は、以下の意味を示す。)

X : N, CH

R : イミダゾリル基又はジ低級アルキルアミノ基

R<sup>1</sup> : ①ハロゲン原子, ニトロ基, シアノ基, カルボキシ基, アミノ基, モノ若しくはジ低級アルキルアミノ基, 低級アルカノイル基, 低級アルキルチオ基, 低級アルキルスルフィニル基又は低級アルキルスルホニル基, カルバモイル基

②低級アルキル基又は低級アルコキシ基であって, これらの基はハロゲン原子, カルボキシ基若しくはアリール基で置換されていてもよい

③低級アルコキシカルボニル基又はカルボキシ基で置換されていてもよいフェニルオキシ基

R<sup>2</sup> : 水酸基, 低級アルコキシ基, アミノ基又はモノ若しくはジ低級アルキルアミノ基

A : 置換されていてもよい低級アルキレン基又は式 -O-B- で示される基

B : 低級アルキレン基

但し, R がイミダゾリル基, R<sup>1</sup> がシアノ基, A がエチレン基且つ R<sup>2</sup> が水酸基である場合を除く。)

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願をパンフレット第一頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

AL	アルバニア	DK	デンマーク	LK	スリランカ	PT	ポルトガル
AM	アルメニア	DE	ドイツ	LR	リベリア	RO	ルーマニア
AT	オーストリア	EE	エストニア	LS	レソト	RU	ロシア連邦
AU	オーストラリア	FI	フィンランド	LT	リトアニア	SE	スウェーデン
AZ	アゼルバイジャン	FR	フランス	LU	ルクセンブルグ	SI	スロベニア
BB	バルバドス	GB	イギリス	LV	ラトヴィア	SK	スロバキア
BE	ベルギー	GA	ガボン	MC	モナコ	SS	スウェーデン共和国
BG	ブルガリア	GN	ギニア	MD	モルドバ	SZ	スワジランド
BJ	ベナン	GR	ギリシャ	MG	マダガスカル	TG	トゴ
BR	ブラジル	GU	グアム	MK	マケドニア	TM	トルクメニスタン
BY	ベラルーシ	HU	ハンガリー	ML	マリ	TR	トルコ
CA	カナダ	IE	アイルランド	MN	モンゴル	TT	トリニダード・トバゴ
CF	中央アフリカ共和国	IS	アイスランド	MR	モーリタニア	UA	ウクライナ
CG	コンゴ	IT	イタリア	MW	マラウイ	UG	ウガンダ
CH	スイス	JP	日本	MX	メキシコ	US	米国
CI	コート・ジボワール	KE	ケニア	NE	ニジェール	UZ	ウズベキスタン共和国
CM	カメルーン	KG	キルギスタン	NL	オランダ	VN	ベトナム
CN	中国	KR	大韓民国	NN	ノルウェー		
CZ	チェコ共和国	KZ	カザフスタン	NZ	ニュージーランド		
DE	ドイツ	LI	リヒテンシュタイン	PL	ポーランド		

## 明 細 書

## 1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリンジオン誘導体

## 技術分野

本発明は、グルタメート受容体拮抗作用を有し、non-NMDA受容体のAMPA受容体に高い親和性を有し、強いカイニン酸神経細胞毒性阻害作用、および聴原性けいれん抑制作用を有し、かつ溶解度の高いキノキサリンジオン誘導体またはその塩に関する。また該キノキサリンジオン誘導体またはその塩を有効成分とするカイニン酸神経細胞毒性阻害剤に関する。更に該キノキサリンジオン誘導体またはその塩と、製薬学的に許容される担体からなる医薬組成物に関する。

## 背景技術

L-グルタミン酸、L-アスパラギン酸等のアミノ酸は、中枢神経系の伝達物質であることが知られている。これらの興奮性アミノ酸が細胞外に蓄積され、過剰に神経を刺激し続けると、ハンチントン舞蹈病、パーキンソン氏病、癲癇、アルツハイマー病、老人性痴呆症、及び脳虚血、酸素欠乏、低血糖の状態後に観察される神経変性あるいは精神及び運動機能の不全症等につながると言われている。

そこで、これらの興奮性アミノ酸の異常な働きを調節できる薬物は、神経変性及び精神性疾患の治療に有用であると考えられてきている。

興奮性アミノ酸の作用は、シナプス後部またはシナプス前部に位置する特異的受容体であるグルタメート受容体を介して発揮される。このような受容体は、現在電気生理学的及び神経化学的証拠に基づいて、次の三つのグループに分類されている。

- 1) NMDA (N-メチル-D-アスパルテート) 受容体
- 2) non-NMDA 受容体
  - a) AMPA [2-アミノ-3-(3-ヒドロキシ-5-メチル-4-イソキサゾール)プロピオニックアシッド] 受容体
  - b) カイネート受容体
- 3) メタボトロピックグルタメート受容体

本発明化合物は、グルタメート受容体拮抗作用及びカイニン酸神経細胞毒性阻害作用を有し、抗虚血薬、向精神薬として有用である。

L-グルタミン酸及びL-アスパラギン酸は上記のグルタメート受容体を活性化し、興奮を伝達する。NMDA, AMPA, カイニン酸の過剰量を神経に作用させると神経障害が起きる。NMDA受容体の選択的拮抗剤である2-アミノ-5-ホスホノバレリアン酸あるいは2-アミノ-7-ホスホノヘプタン酸は、NMDA作用による神経障害、及び癲癇、脳虚血の実験動物モデルに有効であると報告されている(J. Pharmacology and Experimental Therapeutics, 250, 100(1989); J. Pharmacology and Experimental Therapeutics, 240, 737(1987); Science, 226, 850(1984))。

NMDA受容体はグリシン受容体によって、アロステリック的に働いていると報告されていて(EJP, 126, 303(1986))、グリシン受容体の拮抗薬であるHA-966がやはり脳虚血の実験動物モデルで有効であると報告されている(米国神経科学会 1989)。

また、AMPA受容体の選択的拮抗剤であるNBQX(6-ニトロ-7-スルファモイルベンゾ[f]キノキサリン)はやはり脳虚血の実験動物モデルで有効であることが報告されている(Science, 247, 571(1990))。

一方、クローニングされたnon-NMDA受容体はすべて、カイニン酸に対し親和性を有することが示されている。このうちカイニン酸に低親和性の受容体(AMPA/カイネート受容体)が脑梗

塞等の虚血時の神経細胞死と関連していることが示唆されている (P. C. May and P. M. Robison, J. Neurochem., 60, 1171-1174 (1993))。この AMPA / カイネート受容体は、AMPA にも高親和性であるが、AMPA とカイニン酸が結合する site については明らかではない。しかしながら、AMPA とカイニン酸は AMPA / カイネート受容体に対し、異なる電気生理学的応答を示すことが報告されている。また、神経細胞培養系を用いた神経毒性試験において、AMPA 単独では弱い作用であるのに対し、カイニン酸は単独で著明な神経細胞死を引き起こすことが報告されている (P. C. May and P. M. Robison, J. Neurochem., 60, 1171-1174 (1993))。従って、虚血時のグルタミン酸による過剰興奮が引き起こす神経細胞死を、神経細胞培養系でカイニン酸毒性阻害作用を持つ化合物がより強力に抑制する可能性がある。

NMDA - グリシン受容体拮抗作用および / 又は AMPA 受容体拮抗作用を有するジケトキノキサリン誘導体としては、いくつか報告されている (特開昭 63-83074 号, 特開昭 63-258466 号, 特開平 1-153680 号, 特開平 2-48578 号, 特開平 2-221263 号, 特開平 2-221264 号, 国際公開 WO 92 / 07847 号及び国際公開 WO 93 / 08173)。

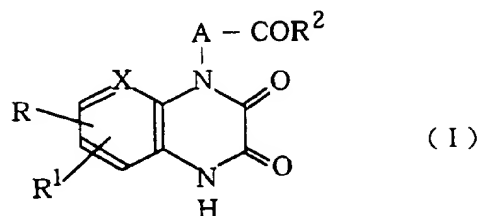
#### 発明の開示

本発明化合物は、以下に詳述するようにキノキサリン系のグルタメート受容体拮抗作用、non-NMDA 受容体の AMPA 受容体に高い親和性を有し、強いカイニン酸神経細胞毒性阻害作用、および聴原性けいれん抑制作用を有し、かつ溶解度の高い化合物である。

即ち、本発明者等は、ジケトキノキサリン誘導体につき更に研究を行った結果、ジケトキノキサリン骨格の 1 又は 4 位に必ず -A-COR<sup>2</sup> 基を有する化合物が優れた薬理作用 (カイニン酸神経細胞毒性阻害作用及び聴原性けいれん抑制作用等) を有するとともに、当

該化合物が高い溶解性を有し有用性の高い化合物であることを見出し本発明を完成した。

即ち、本発明は下記一般式 (I)



(式中の記号は、以下の意味を示す。)

X : 窒素原子又は式CHで示される基

R : イミダゾリル基又はジ低級アルキルアミノ基

R¹ : ①ハロゲン原子, ニトロ基, シアノ基, カルボキシ基, アミノ基, モノ若しくはジ低級アルキルアミノ基, 低級アルカノイル基, 低級アルキルチオ基, 低級アルキルスルフィニル基又は低級アルキルスルホニル基, カルバモイル基

②低級アルキル基又は低級アルコキシ基であって、これらの基はハロゲン原子, カルボキシ基若しくはアリール基で置換されていてもよい

③低級アルコキシカルボニル基又はカルボキシ基で置換されていてもよいフェニルオキシ基

R² : 水酸基, 低級アルコキシ基, アミノ基又はモノ若しくはジ低級アルキルアミノ基

A : 置換されていてもよい低級アルキレン基又は式-O-B-で示される基

B : 低級アルキレン基

但し、Rがイミダゾリル基、R¹がシアノ基、Aがエチレン基且つR²が水酸基である場合を除く。)

で示される1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリンジオン誘導

体又は1, 2, 3, 4-テトラヒドロピリド[2, 3-b]ピラジン誘導体、その互変異性体、その塩若しくはその水和物、又はその溶媒和物である。又、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリンジオン誘導体又はその製薬学的に許容される塩を有効成分とするゲルタメート受容体拮抗剤である。詳しくは、NMDA-グリシン受容体拮抗作用及び/又はAMPA受容体拮抗作用、又はカイニン酸神経細胞毒性阻害作用を有する化合物であり、抗虚血薬あるいは向精神薬として有用な化合物を提供するものである。更に1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリンジオン誘導体又はその塩と製薬学的に許容される担体からなる医薬組成物である。

以下、上記一般式(1)で示される化合物について詳述する。

本明細書の一般式の定義において、特に断らない限り「低級」なる用語は炭素数が1~6個の直鎖又は分岐状の炭素鎖を意味する。

「低級アルキル基」としては、具体的には例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル(アミル)基、イソペンチル基、ネオペンチル基、tert-ペンチル基、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基、1, 2-ジメチルプロピル基、ヘキシル基、イソヘキシル基、1-メチルペンチル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、1, 1-ジメチルブチル基、1, 2-ジメチルブチル基、2, 2-ジメチルブチル基、1, 3-ジメチルブチル基、2, 3-ジメチルブチル基、3, 3-ジメチルブチル基、1-エチルブチル基、2-エチルブチル基、1, 1, 2-トリメチルプロピル基、1, 2, 2-トリメチルプロピル基、1-エチル-1-メチルプロピル基、1-エチル-2-メチルプロピル基が挙げられ、好ましくは炭素数1~3個のアルキル基である。

「モノ若しくはジ低級アルキルアミノ基」とは、上記低級アルキル基の1~2個が置換したアミノ基を意味し、具体的に例えばメチルアミノ基、エチルアミノ基、プロピルアミノ基、イソプロピルア

ミノ基、ブチルアミノ基、イソブチルアミノ基、sec-ブチルアミノ基、tert-ブチルアミノ基、ペンチル（アミル）アミノ基、イソペンチルアミノ基、ネオペンチルアミノ基、tert-ペンチルアミノ基等のモノ低級アルキルアミノ基、ジメチルアミノ基、エチルメチルアミノ基、ジェチルアミノ基、ジプロピルアミノ基、ジイソプロピルアミノ基、ジブチルアミノ基、ジイソブチルアミノ基等のジ低級アルキルアミノ基が挙げられ、これらの基のうち、好ましくは、アミノ基、メチルアミノ基、エチルアミノ基、ジメチルアミノ基、ジェチルアミノ基である。

「低級アルカノイル基」としては、ホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、イソプロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、バレリル基、イソバレリル基、ピバロイル基又はヘキサノイル基等が挙げられる。

「低級アルキルチオ基」としては、前記チオール基の水素原子が低級アルキル基で置換された基を意味し、具体的には例えばメチルチオ基、エチルチオ基、プロピルチオ基、イソプロピルチオ基、ブチルチオ基、イソブチルチオ基、sec-ブチルチオ基、tert-ブチルチオ基、ペンチル（アミル）チオ基、イソペンチルチオ基、ネオペンチルチオ基、tert-ペンチルチオ基、1-メチルブチルチオ基、2-メチルブチルチオ基、1, 2-ジメチルプロピルチオ基、ヘキシルチオ基、イソヘキシルチオ基、1-メチルペンチルチオ基、2-メチルペンチルチオ基、3-メチルペンチルチオ基、1, 1-ジメチルブチルチオ基、1, 2-ジメチルブチルチオ基、2, 2-ジメチルブチルチオ基、1, 3-ジメチルブチルチオ基、2, 3-ジメチルブチルチオ基、3, 3-ジメチルブチルチオ基、1-エチルブチルチオ基、2-エチルブチルチオ基、1, 1, 2-トリメチルプロピルチオ基、1, 2, 2-トリメチルプロピルチオ基、1-エチル-1-メチルプロピルチオ基、1-エチル-2-メチルプロピルチオ基が挙げられ、好ましくは炭素数1～3個のアル



キルチオ基である。

「低級アルキルスルフィニル基」としては、具体的には例えばメチルスルフィニル基、エチルスルフィニル基、プロピルスルフィニル基、イソプロピルスルフィニル基、ブチルスルフィニル基、イソブチルスルフィニル基、*sec*-ブチルスルフィニル基、*tert*-ブチルスルフィニル基、ペンチル（アミル）スルフィニル基、イソペンチルスルフィニル基、ネオペンチルスルフィニル基、*tert*-ペンチルスルフィニル基、1-メチルブチルスルフィニル基、2-メチルブチルスルフィニル基、1, 2-ジメチルプロピルスルフィニル基、ヘキシルスルフィニル基、イソヘキシルスルフィニル基、1-メチルペンチルスルフィニル基、2-メチルペンチルスルフィニル基、3-メチルペンチルスルフィニル基、1, 1-ジメチルブチルスルフィニル基、1, 2-ジメチルブチルスルフィニル基、2, 2-ジメチルブチルスルフィニル基、1, 3-ジメチルブチルスルフィニル基、2, 3-ジメチルブチルスルフィニル基、3, 3-ジメチルブチルスルフィニル基、1-エチルブチルスルフィニル基、2-エチルブチルスルフィニル基、1, 1, 2-トリメチルプロピルスルフィニル基、1, 2, 2-トリメチルプロピルスルフィニル基、1-エチル-1-メチルプロピルスルフィニル基、1-エチル-2-メチルプロピルスルフィニル基が挙げられ、好ましくは炭素数1～3個のアルキルスルフィニル基である。

「低級アルキルスルホニル基」としては、具体的には例えばメチルスルホニル基、エチルスルホニル基、プロピルスルホニル基、イソプロピルスルホニル基、ブチルスルホニル基、イソブチルスルホニル基、*sec*-ブチルスルホニル基、*tert*-ブチルスルホニル基、ペンチル（アミル）スルホニル基、イソペンチルスルホニル基、ネオペンチルスルホニル基、*tert*-ペンチルスルホニル基、1-メチルブチルスルホニル基、2-メチルブチルスルホニル基、1, 2-ジメチルプロピルスルホニル基、ヘキシルスルホニル基、

イソヘキシルスルホニル基, 1-メチルペンチルスルホニル基, 2-メチルペンチルスルホニル基, 3-メチルペンチルスルホニル基, 1, 1-ジメチルブチルスルホニル基, 1, 2-ジメチルブチルスルホニル基, 2, 2-ジメチルブチルスルホニル基, 1, 3-ジメチルブチルスルホニル基, 2, 3-ジメチルブチルスルホニル基, 3, 3-ジメチルブチルスルホニル基, 1-エチルブチルスルホニル基, 2-エチルブチルスルホニル基, 1, 1, 2-トリメチルプロピルスルホニル基, 1, 2, 2-トリメチルプロピルスルホニル基, 1-エチル-1-メチルプロピルスルホニル基, 1-エチル-2-メチルプロピルスルホニル基が挙げられ, 好ましくは炭素数1~3個のアルキルスルホニル基である。

「低級アルコキシ基」としては, メトキシ基, エトキシ基, プロポキシ基, イソプロポキシ基, ブトキシ基, イソブトキシ基, *sec*-ブトキシ基, *tert*-ブトキシ基, ペンチルオキシ(アミルオキシ)基, イソペンチルオキシ基, *tert*-ペンチルオキシ基, ネオペンチルオキシ基, 2-メチルブトキシ基, 1, 2-ジメチルプロポキシ基, 1-エチルプロポキシ基, ヘキシルオキシ基等が挙げられ, これらの基のうち, 好ましくは, メトキシ基, エトキシ基, プロポキシ基, イソプロポキシ基である。

上記低級アルキル基又は低級アルコキシ基は, ハロゲン原子, カルボキシ基若しくはアリール基から選ばれた1つ以上の置換基で任意の位置に置換されていてもよい。

具体的には, トリハロゲノ低級アルキル基, カルボキシ低級アルキル基, カルボキシ低級アルコキシ基又はアリール低級アルコキシ基等が挙げられ, トリハロゲノメチル基, カルボキシメトキシ基, ベンジルオキシ基等が好ましい。また, 置換基であるアリール基に, 更にハロゲン原子又はカルボキシ基が置換していてもよく, このような例としては, カルボキシベンジルオキシ基等が挙げられる。

ここで, 「ハロゲン原子」としては, フッ素原子, 塩素原子, 臭

素原子又はヨウ素原子である。

「アリール基」としては、具体的には炭素環アリール基を意味し、例えばフェニル基、ナフチル基、アントリル基、フェナントリル基等が挙げられる。

A又はBにおける「低級アルキレン基」としては、炭素数が1乃至6個の直鎖又は分岐状のアルキレン基であり、具体的にはメチレン基、エチレン基、トリメチレン基、メチルメチレン基、ジメチルメチレン基、1-メチルエチレン基、2-メチルエチレン基、テトラメチレン基、1-メチルトリメチレン基、2-メチルトリメチレン基、3-メチルトリメチレン基、1-エチルエチレン基、2-エチルエチレン基、2, 2-ジメチルエチレン基、1, 1-ジメチルエチレン基、エチルメチルメチレン基、ペンタメチレン基、1-メチルテトラメチレン基、2-メチルテトラメチレン基、3-メチルテトラメチレン基、4-メチルテトラメチレン基、1, 1-ジメチルトリメチレン基、2, 2-ジメチルトリメチレン基、3, 3-ジメチルトリメチレン基、1, 3-ジメチルトリメチレン基、2, 3-ジメチルトリメチレン基、1, 2-ジメチルトリメチレン基、1, 1, 2-トリメチルエチレン基、ジエチルメチレン基、ヘキサメチレン基、1-メチルペンタメチレン基、1, 1-ジメチルテトラメチレン基、2, 2-ジメチルテトラメチレン基、1, 3-ジメチルテトラメチレン基、1, 4-ジメチルテトラメチレン基等が挙げられる。

Aの「置換されていてもよい低級アルキレン基」の置換基としては、ニトロ基で置換されていてもよいフェニル基が挙げられ、具体的には、フェニル基、4-ニトロフェニル基、3-ニトロフェニル基、2-ニトロフェニル基等が挙げられ、4-ニトロフェニル基が好ましい。

Rで示される基のうちイミダゾリル基が好ましく、R<sup>1</sup>で示される基としては

- ①ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、モノ若しくはジ低級アルキルアミノ基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基又はカルバモイル基、
- ②低級アルキル基又は低級アルコキシ基であって、これらの基は、カルボキシ基若しくは、アリアル基で置換されていてもよい
- ③低級アルコキシカルボニル基で置換されていてもよいフェニルオキシ基が好ましい。

更に好ましくはRが1-イミダゾリル基であって、Xが式CHで示される基であり、R<sup>1</sup>がハロゲン原子、ニトロ基、トリフルオロメチル基、シアノ基又はベンジルオキシ基で示される化合物である。特に好ましい化合物としては、

2-[2,3-ジオキソ-7-(1H-イミダゾール-1-イル)-6-ニトロ-1,2,3,4-テトラヒドロキノキサリン-1-イル]酢酸又はその塩；

2-[2,3-ジオキソ-7-(1H-イミダゾール-1-イル)-6-トリフルオロメチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノキサリン-1-イル]酢酸又はその塩；

2-[6-ベンジルオキシ-2,3-ジオキソ-7-(1H-イミダゾール-1-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノキサリン-1-イル]酢酸又はその塩；

である。

本発明化合物(I)はジケトキノキサリン骨格に基づき互変異性体が存在する。また、基の種類によっては、光学異性体(光学活性体、ジアステレオマー等)が存在する。本発明には、これらの異性体の分離されたもの、あるいは混合物を包含する。

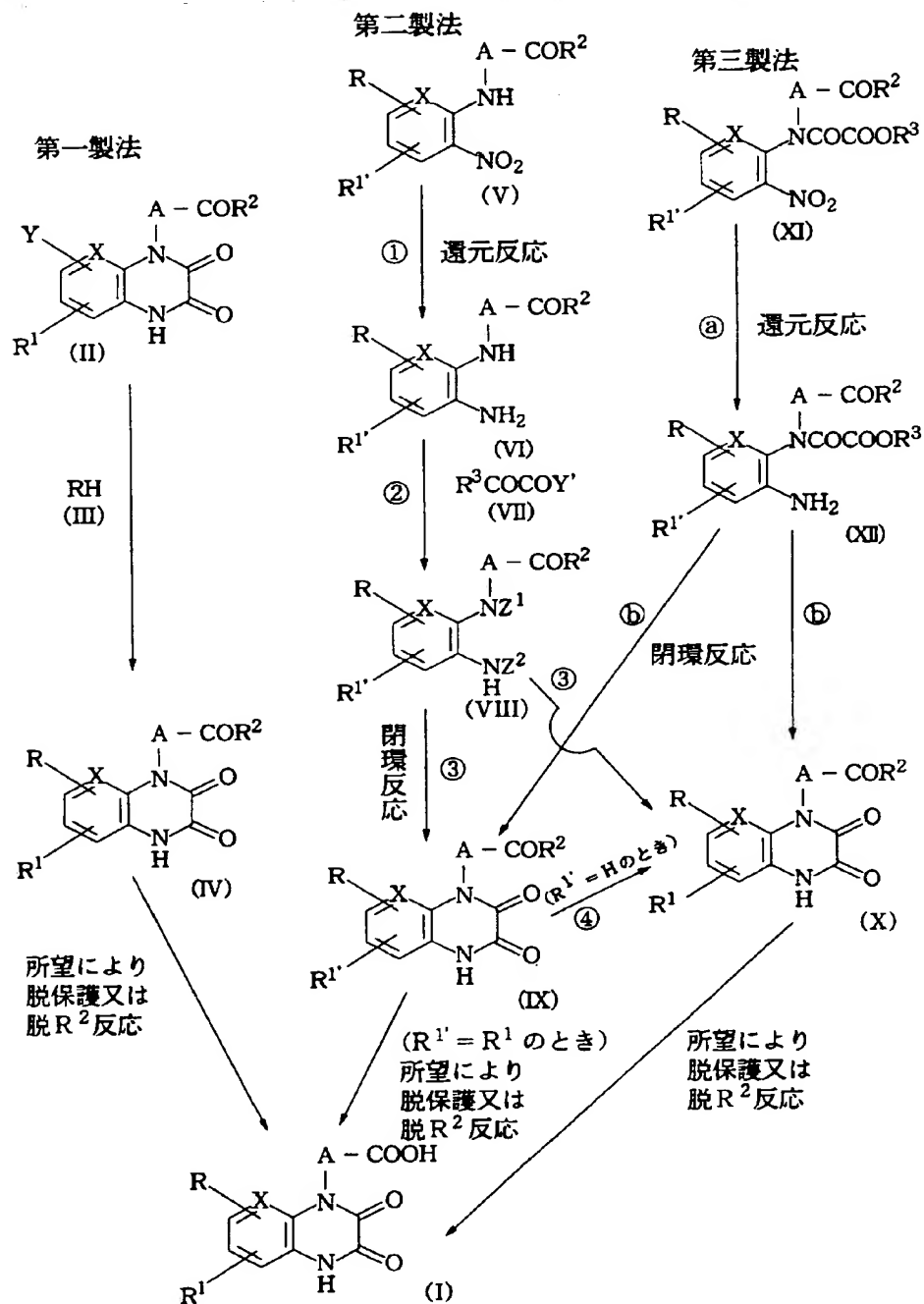
本発明化合物(I)は酸又は塩基と塩を形成する。酸との塩としては塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸との鉱酸等の無機酸や、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、乳酸、リンゴ酸、クエン酸、酒

石酸、炭酸、ピクリン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、グルタミン酸等の有機酸との酸付加塩を挙げることができる。

塩基との塩としてはナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム、アルミニウム等の無機塩基、メチルアミン、エチルアミン、エタノールアミン等の有機塩基又はリジン、アルギニン、オルニチン等の塩基性アミノ酸との塩やアンモニウム塩が挙げられる。さらに、本発明化合物（I）は水和物、エタノール等との溶媒和物や結晶多形を形成することができる。

(製造法)

本発明の化合物は、つきの反応式で示される方法によって製造することができる。



(式中、X、A、 $R^1$ 及び $R^2$ は前述の意味を表わす。

Y：ハロゲン原子

Y'：フッ素原子以外のハロゲン原子

$R^1$ ：水素原子及び前述の $R^1$ で示される基

$R^3$ ：低級アルキル基

$Z^1$ 、 $Z^2$ ：水素原子又は式 $R^3COCO-$ で示される基

但し、 $Z^1$ 及び $Z^2$ は同時に水素原子をとらない。)

上記式中、ハロゲン原子としてはフッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子が挙げられる。

$R^2$ がOHである化合物はカルボキシ基の保護基で保護したものを反応に用いることができる。

保護されたカルボキシ基及びその等価体としては、例えばエステル、アミド又はオルトエステル等が挙げられ、また「プロテクティブグループズ イン オルガニックシンセシス・第2版、(W. T. グリーン、D. G. M. ウッツ編者、ウィリー出版、第5章(1990))」に例示される誘導体が挙げられる。

#### 第一製法

本発明化合物(I)又は(IV)は、ハロゲン化合物(II)とその反応対応量のイミダゾール(III)とを $-10^{\circ}\text{C}$ ～ $150^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $20^{\circ}\text{C}$ ～ $120^{\circ}\text{C}$ の温度で溶媒中又は無溶媒の下撈拌しながら反応させ得ることができる。

反応は通常ジメチルホルムアミド(DMF)、ジメチルスルホキシド(DMSO)、アセトニトリル、アセトン、テトラヒドロフラン(THF)などの溶媒中で加温して行われる。反応を促進するために、苛性ソーダ、苛性カリの如き塩基や銅塩を添加してもよい。

また、化合物(IV)を常法の脱保護又は脱 $R^2$ 反応に供し、本発明化合物(I)を得ることができる。

脱保護又は脱 $R^2$ 反応は、前述のW. T. グリーンらの著書に示さ

れる反応の他、常法の方法が挙げられる。

例えば、加水分解であるが、加水分解は、塩酸などの存在下に行う酸加水分解、水酸化ナトリウムなどの塩基の存在下に行うアルカリケン化等が挙げられる。

## 第二製法

本発明化合物 (I) 又は (IX), (X) は以下の方法により得られる。

- ① ニトロアニリン又はニトロアミノピリジン化合物 (V) を還元し、ジアミン化合物 (VI) を得る。
- ② ジアミン化合物 (VI) をシュウ酸エステルハライド (VII) とを反応させ、アミド化合物 (VIII) 及びその混合物を得る。
- ③ アミド化合物 (VIII) 及びその混合物を、閉環反応させ、キノキサリンジオン化合物又はピリドピラジンジオン化合物 (IX) 又は (X) を得る。
- ④ キノキサリンジオン化合物又はピリドピラジンジオン化合物 (IX) を公知の芳香族置換反応によって置換キノキサリンジオン化合物又はピリドピラジンジオン化合物 (X) を得る。
- ⑤ 脱保護又は脱  $R^2$  反応は、第一製法に準ずる。

前記①～④の代表的な方法を述べる。

①の還元反応として例えばラネーニッケル、パラジウム炭素等を用いる常法の接触還元法、あるいは鉄粉又は亜鉛末等による金属還元法により行うことができる。

②のアミド化反応としては例えば、ジアミン化合物 (VI) とその反応対応量のシュウ酸エステルハライド (VII) とを、クロロホルム、THF 等の溶媒中  $-10^{\circ}\text{C}$  乃至  $60^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは  $0^{\circ}\text{C}$  乃至室温下で反応させるものが挙げられる。

反応を促進させるためにトリエチルアミンの如き、アルカリを添加するのが好ましい。



③の閉環反応は、例えばアミド化合物(VIII)及びその混合物を前記溶媒中加熱、あるいは塩酸等の酸触媒存在下加熱させ行われる。

④化合物(IX)の $R^{1'}$ が水素原子のときの芳香族置換反応として例えば、キノキサリンジオン化合物又はピリドピラジンジオン化合物(IX)を硫酸又は無水酢酸-酢酸中又は、硫酸-無水酢酸-酢酸中で硝酸又はその塩を作用させる方法、あるいはスルホラン、アセトニトリルの如き有機溶媒中、ニトロニウムテトラフルオロボレートとともに0℃から加熱下反応させることによって行われる。

### 第三製法

本発明化合物(I)、(IX)又は(X)は以下の方法により得られる。

a) ニトロアニリド化合物を前記第二製法の②記載の如く還元させ、アミノアニリド化合物(XII)を得る。

b) アミノアニリド化合物(XII)を前記第二製法の③記載の如く閉環反応させキノキサリンジオン化合物(IX)又は(X)を得る。

以降の本発明化合物(I)を得るための製法は第二製法に準ずる。

$R^1$ がニトロ基である化合物は、ニトロ化反応は例えば $R^{1'}$ が水素原子であるキノキサリンジオン化合物(IX)を第二製法の④に準じて行うことにより得られる。

### 第四製法

$R^1$ がアミノ基である化合物は、 $R^1$ がニトロ基である化合物を第二製造の②の如く還元反応させることにより得られる。又、第二製法、第三製法中の $R^1$ として保護されたアミノ基を用いて常法の脱保護反応させることにより得られる。

$R^1$ がモノ若しくはジ低級アルキルアミノ基である化合物は、 $R^1$ がアミノ基である化合物とハロゲン低級アルキル化合物とを第一製法の如く反応させることにより得られる。又は、アルデヒド化合物(ホルマリン等)とアミン化合物を溶媒中又は無溶媒中、好ましく

は酸の存在下第二製法の①に属した条件下反応させることにより得られる。

#### 第五製法

$R^2$ がアミノ基、モノ若しくはジ低級アルキルアミノ基である化合物は、カルボキシ化合物 (I) を常法のアミド化反応させ得られる。

又、エステル化合物 (IV), (IX) 又は (X) と対応するアミン又はアンモニアとのエステル-アミド交換反応によって得られる。

例えば、カルボキシ化合物 (I) とのアミド化反応として、例えば塩化チオニルを用いて酸クロリドとし、これにその反応対応量のアミン又はアンモニアを加え行われる。

エステル-アミド交換反応は、例えばエステル化合物と、濃アンモニア水を  $-10^{\circ}\text{C}$  ~ 室温で行われる。

#### 第六製法

Aがアルキレンオキシ基である化合物 (II) は、対応するヒドロキシキノキサリン-2, 3-ジオンと対応するアルキル化剤を塩基存在下反応させることで得ることが出来る。反応は通常DMF、DMSO、THF、アセトニトリル、アセトン等の溶媒中で行うことが出来る。また塩基としては、炭酸カリウム、水素化ナトリウムなどの無機塩基を使う法が好ましい。

#### 第七製法

$R^1$ がカルバモイル基である化合物 (I) は、対応する $R^1$ がシアノ基である誘導体 (I) より酸性条件あるいは塩基性条件下に処理する等の常法により得ることが出来る。例えば、シアノ誘導体を塩酸、硫酸、蟻酸等の酸を用いて反応させるか、あるいは過酸化水素と水酸化ナトリウムの水溶液などの塩基性条件下反応させることで得ることが出来る。

このようにして製造された本発明化合物は、遊離のまま、あるいはその塩として単離・精製される。

単離・精製は、抽出、濃縮、留去、結晶化、濾過、再結晶、各種クロマトグラフィー等の通常の化学操作を適用して行われる。

本発明化合物は、AMPA受容体に対して高い親和性を有しており、強いカイニン酸神経細胞毒性阻害作用、およびDBA/2マウスにおける聴原性けいれん抑制作用において強い活性を示した。

従って本発明化合物はこれらの作用に基づくハンチントン舞蹈病、パーキンソン氏病、癲癇、アルツハイマー病、老人性痴呆症等の予防又は治療の為の向精神薬として、又は脳虚血、酸素欠乏、一時的な心停止時の細胞死、低血糖および痙攣後の神経変性あるいは精神及び運動機能不全症等の予防又は治療の為の抗虚血薬として特に有用な薬剤である。

#### 実験方法

本発明化合物の $[^3\text{H}]$ -AMPA結合阻害活性、カイニン酸神経細胞毒性阻害作用、および聴原性けいれん抑制作用はつぎの様にして確認されたものである。

##### 1) $[^3\text{H}]$ -AMPA結合阻害活性の測定:

約45 nMの $[^3\text{H}]$ -AMPA [2-アミノ-3-(3-ヒドロキシ-5-メチル-4-イソキサゾール)プロピオニックアシッド]と約300 mgのラット大脳膜標本および試験化合物を含有した全量0.5 mlの反応液を氷水中で45分間反応させた。AMPA受容体へ結合した $[^3\text{H}]$ -AMPA量の測定は濾過法で行った。特異的結合量は全結合量のうち10  $\mu\text{M}$ キスカル酸によって置換された部分とした。試験化合物の評価は、特異的結合に及ぼす結合阻害率を求めて行った。その結果、例えば実施例1の化合物は $K_i$ 値0.073  $\mu\text{M}$ 、実施例9の化合物は0.093  $\mu\text{M}$ 、実施例19の化合物は0.070  $\mu\text{M}$ という優れた結果を示した。

## 2) カイニン酸神経細胞毒性阻害活性の測定:

本発明化合物のカイニン酸神経細胞毒性に対する阻害作用をラット胎児海馬神経細胞初代培養系を用いて検討した。

### ①培養条件

胎生18-20日目のラット脳より海馬を切り出し、パパインとDNase Iで酵素処理し、細胞を分散した。10%血清を含むMEMにて細胞を浮遊し、予めpoly-L-lysineで処理した48wellのプレート上に $4 \times 10^5$  cell/cm<sup>2</sup>の濃度で播種し、24時間後無血清培地に交換した。培地交換は、2回/週の割合で行った。6日以上培養した細胞を以下の実験に供した。

### ②カイニン酸神経細胞毒性阻害

神経細胞毒性は、細胞死により培養液中に遊離される乳酸脱水素酵素の活性値で表した。300  $\mu$ Mのカイニン酸を含む無血清培地に24時間曝露したものを対照として、各化合物をそれぞれ300  $\mu$ Mのカイニン酸と同時に24時間神経細胞に作用させ、カイニン酸による神経細胞死に対する各化合物の阻害作用を評価した。

その結果、例えば実施例1の化合物は、IC<sub>50</sub>値が0.8  $\mu$ M、実施例9の化合物は0.96  $\mu$ M、実施例19の化合物は0.48  $\mu$ Mという優れた効果を示した。

## 3) DBA/2マウスにおける聴原性けいれん抑制作用の測定

生後21-28日齢の雄性マウス10匹を防音箱に入れ、12kHz、120dBの音刺激を1分間或はマウスが硬直性けいれんを起こすまで負担した。被験化合物は0.5%メチルセルロース液に懸濁又は生理食塩水に溶解させ音刺激の15分前に腹腔内投与した。薬効はけいれん発現の有無で評価し、最小有効用量(MED)を求めた。

その結果、実施例1の化合物は、3mg/kg、実施例9の化合物は10mg/kg、実施例19の化合物は1mg/kgで聴原性けいれんを抑制した。

## 4) 溶解度の測定

## B u f f e r 調製

0.1 Mのリン酸二水素カリウム水溶液に0.1 Mのリン酸水素二ナトリウム水溶液を加え、pHを5, 6, 7 及び8に調製した。

## 溶解度測定

本発明化合物約5 mgを4本のスピッツ管に精密に量り、それぞれにpH 5, 6, 7, 8のリン酸B u f f e rを0.1 mlずつ加えて良く振り混ぜ、次式によって得られた値を溶解度とした。

$$\text{本発明化合物の溶解度(mg/ml)} = \frac{\text{本発明化合物の秤量値(mg)}}{\text{本発明化合物の溶解に呈したリン酸Bufferの体積(ml)}}$$

その結果を表1に示す。また、実施例9の化合物はpH 6で4100  $\mu\text{g/ml}$ の溶解度を示した。このように本発明化合物は、中性及びその付近においても高い溶解度を示した。従って本発明化合物は、錠剤、カプセル剤等の経口剤又は注射剤等の非経口剤として容易に処方することができるため極めて有用性の高い化合物である。

また本発明化合物は臨床投与においても、血中での高い溶解性に優れ、或いは、臓器等に析出しにくい等有用性の高いものである。

	pH5	pH6	pH7	pH8
実施例1	2489 ( $\mu\text{g/ml}$ )	2621	3641	5130

本発明化合物又はその塩の1種又は2種以上を有効成分として含有する製剤は、通常製剤化に用いられる担体や賦形剤、その他の添加剤を用いて調製される。

製剤用の担体や賦形剤としては、固体又は液体いずれでも良く、たとえば乳糖、ステアリン酸マグネシウム、スターチ、タルク、ゼラチン、寒天、ペクチン、アラビアゴム、オリーブ油、ゴマ油、カカオバター、エチレングリコール等やその他常用のものが挙げられる。

本発明による経口投与のための固体組成物としては、錠剤、散剤、

顆粒剤等が用いられる。このような固体組成物においては、一つ又はそれ以上の活性物質が、少なくとも一つの不活性な希釈剤、例えば乳糖、マンニトール、ブドウ糖、ヒドロキシプロピルセルロース、微結晶セルロース、デンプン、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウムと混合させる。組成物は、常法に従って、不活性な希釈剤以外の添加剤、例えばステアリン酸マグネシウムのような潤滑剤や繊維素グリコール酸カルシウムのような崩壊剤、ラクトースのような安定化剤、グルタミン酸又はアスパラギン酸のような可溶化乃至は溶解補助剤を含有していてもよい。錠剤又は丸剤は必要によりショ糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートなどの胃溶性あるいは腸溶性物質のフィルムで被膜してもよい。

経口投与のための液体組成物は、薬剂的に許容される乳濁剤、溶液剤、懸濁剤、シロップ剤、エリキシル剤等を含み、一般的に用いられる不活性な希釈剤、例えば精製水、エタノールを含む。この組成物は不活性な希釈剤以外に可溶化乃至溶解補助剤、湿潤剤、懸濁剤のような補助剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、防腐剤を含有していてもよい。

非経口投与のための注射剤としては、無菌の水性又は非水性の溶液剤、懸濁剤、乳濁剤を包含する。水性の溶液剤、懸濁剤の希釈剤としては、例えば注射剤用蒸留水及び生理食塩水が含まれる。非水溶性の溶液剤、懸濁剤の希釈剤としては、例えばプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブ油のような植物油、エタノールのようなアルコール類、ポリソルベート80（商品名）等がある。このような組成物は、さらに等張化剤、防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤（例えば、ラクトース）、可溶化乃至溶解補助剤のような添加剤を含んでもよい。これらは例えばバクテリア保留フィルターを通す濾過、殺菌剤の配合又は照射によって無菌化される。これらは又無菌の固体組成物を製造し、使用前に無菌水又は無菌の

注射用溶媒に溶解して使用することもできる。

投与は錠剤、丸剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、液剤等による経口投与、あるいは静注、筋注等の注射剤、坐剤、経皮等による非経口投与のいずれの形態であってもよい。投与量は症状、投与対象の年齢、性別等を考慮して個々の場合に応じて適宜決定されるが、通常成人1人当たり、1日につき1～1000mg、好ましくは50～200mgの範囲で1日1回から数回に分け経口投与されるか又は成人1人当たり、1日につき1mg～500mgの範囲で、1日1回から数回に分け静脈内投与されるか、又は、1日1時間～24時間の範囲で静脈内持続投与される。もちろん前記したように、投与量は種々の条件で変動するので、上記投与量範囲より少ない量で十分な場合もある。

#### 実施例

つぎに、実施例により本発明をさらに詳細に説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。なお、実施例で使用する主な原料化合物の製造例もあわせて説明する。

#### 実施例 1

1) グリシンエチルエステル塩酸塩 13.96g, THF 30ml, トリエチルアミン 10.11g, DMF 30ml の混合物に 2, 4-ジフルオロニトロベンゼン 15.91g を加え、アルゴン気流下、3時間加熱還流した。冷却後酢酸エチルで希釈し、析出した不溶物を濾去し、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣を酢酸エチルに溶解させ、水、飽和塩化ナトリウム水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ減圧下濃縮した。得られた残渣を、エタノールで再結晶し、N-(2-ニトロ-5-フルオロフェニル)グリシンエチルエステル 17.32g (71.5%) を得た。

質量分析値 ( $m/z$ ) : 242 ( $M^+$ )

核磁気共鳴スペクトル (CDCl<sub>3</sub>, TMS 内部標準)

$\delta$  : 1.33(3H, t, J=6.5Hz), 4.04(2H, d, J=4.9Hz),  
4.31(2H, q, J=6.5Hz), 6.34(1H, dd, J=2.4, 11.0Hz),  
6.44(1H, m), 8.25(1H, dd, J=6.1, 9.7Hz), 8.55(1H, s)

2) N-(2-ニトロ-5-フルオロフェニル)グリシンエチルエステル 6.52 g, THF 100 ml, メタノール 50 ml, 10%パラジウム炭素 500 mg の混合物を, 水素雰囲気下撹拌しニトロ基を還元させた。反応混合物を濾過し, 濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣にクロロホルム 200 ml, トリエチルアミン 7.54 ml を加え溶解させた。この混合物にアルゴン気流下, 氷冷下, 撹拌しながら, クロログリオキシル酸エチル 7.35 g のクロロホルム溶液 30 ml を滴下した。滴下後, 室温で 1 時間撹拌した後, クロロホルムで希釈し, 水, 飽和炭酸水素ナトリウム水, 飽和塩化アンモニウム水, 飽和塩化ナトリウム水で順次洗浄し, 無水硫酸ナトリウムで乾燥させ, 減圧下濃縮した。得られた残渣にエタノール 150 ml, 濃塩酸 1 ml を加え 1 時間加熱下還流した。冷却後, 生じた結晶を濾取し減圧下乾燥させ, 2-(7-フルオロ-2, 3-ジオキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-1-イル)酢酸エチル 5.80 g (80%) を得た。

質量分析値 (m/z) : 266 (M<sup>+</sup>)

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS 内部標準)

$\delta$  : 1.22(3H, t, J=7.3Hz), 4.17(2H, q, J=7.3Hz), 4.95(2H, s),  
7.70(1H, m), 7.22(1H, dd, J=5.4, 8.8Hz),  
7.36(1H, dd, J=2.4, 11.2Hz), 12.20(1H, s)

3) 0℃以下の温度の濃硫酸 15 ml に, 2-(7-フルオロ-2, 3-ジオキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-1-イル)酢酸エチル 1.20 g を加え溶解させた。この混合物に撹拌しながら発煙硝酸 (d=1.52) 0.21 ml を滴下し, 同温で 30 分間撹拌した。反応混合物を氷水に開け析出する結晶を濾取し,



水で洗浄し減圧下乾燥させ、2-(7-フルオロ-6-ニトロ-2,3-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノキサリン-1-イル)酢酸エチル1.35g(9.6%)を得た。

質量分析値 ( $m/z$ ) : 312 ( $M^+ + 1$ )

核磁気共鳴スペクトル (DMSO- $d_6$ , TMS 内部標準)

$\delta$  : 1.24(3H, t,  $J=7.3$ Hz), 4.18(2H, q,  $J=7.3$ Hz), 5.02(2H, s),  
7.74(1H, d,  $J=13.5$ Hz), 7.95(1H, d,  $J=7.3$ Hz), 12.4(1H, s)

4) 2-(2,3-ジオキソ-7-フルオロ-6-ニトロ-1,2,3,4-テトラヒドロキノキサリン-1-イル)酢酸エチル928mg, イミダゾール450mg, DMF 10mlの混合物を120℃で6時間攪拌した。反応混合物を冷却後、氷水に開け析出した結晶を濾取し、水で洗浄し、減圧下乾燥させた。

得られた化合物を、室温下1規定水酸化ナトリウム水5mlに加え15分間攪拌し、エステルを加水分解させた。反応混合物を1規定塩酸でpH約3.5に調整し、析出する結晶を濾取し、水で洗浄し減圧下乾燥させ、2-[2,3-ジオキソ-7-(1H-イミダゾール-1-イル)-6-ニトロ-1,2,3,4-テトラヒドロキノキサリン-1-イル]酢酸・1塩酸塩・1.2水和物473mg(40%)を得た。

融点 : 225℃ (分解)

元素分析 ( $C_{13}H_9N_5O_6 \cdot HCl \cdot 1.2H_2O$  として)

	C (%)	H (%)	N (%)	Cl (%)
計算値	40.11	3.21	17.99	9.11
実験値	40.01	3.11	17.86	9.02

質量分析値 ( $m/z$ ) : 332 ( $M^+ + 1$ )

核磁気共鳴スペクトル (DMSO- $d_6$ , TMS 内部標準)

$\delta$  : 4.89(2H, s), 7.88(1H, s), 8.01(1H, s), 8.08(1H, s),  
8.28(1H, s), 9.43(1H, s), 12.89(1H, s),  
13.1-14.2(1H, bs)

## 実施例 2

1) 実施例1-1) と同様な方法で、 $\beta$ -アラニンメチルエステル塩酸塩 10.5 g, THF 20 ml, トリエチルアミン 7.58 g, DMF 20 ml, 2, 4-ジフルオロニトロベンゼン 12.0 g を用いて、3-(5-フルオロ-2-ニトロフェニルアミノ) プロピオン酸メチル 14.58 g (80%) を得た。

質量分析値 ( $m/z$ ) : 242 ( $M^+$ )

核磁気共鳴スペクトル ( $CDCl_3$ , TMS 内部標準)

$\delta$  : 2.73(2H, t,  $J=6.6$ Hz), 3.61(2H, t,  $J=6.6$ Hz), 3.74(3H, s),  
6.36-6.42(1H, m), 6.52(1H, dd,  $J=2.9, 11.7$ Hz),  
8.22(1H, dd,  $J=5.9, 9.3$ Hz), 8.34(1H, s)

2) 実施例1-2) と同様な方法で、3-(5-フルオロ-2-ニトロフェニルアミノ) プロピオン酸メチル 6.19 g を用いて、3-(2, 3-ジオキソ-7-フルオロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-1-イル) プロピオン酸エチル 5.84 g (55%) を得た。

質量分析値 ( $m/z$ ) : 280 ( $M^+$ )

核磁気共鳴スペクトル ( $DMSO-d_6$ , TMS 内部標準)

$\delta$  : 1.27(3H, t,  $J=6.8$ Hz), 2.79(2H, t,  $J=7.6$ Hz),  
4.18(2H, q,  $J=6.8$ Hz), 4.45(2H, t,  $J=7.6$ Hz),  
6.94-6.99(1H, m), 7.07(1H, dd,  $J=2.4, 9.7$ Hz),  
7.30(1H, dd,  $J=4.5, 9.7$ Hz), 11.23(1H, s)

3) 実施例1-3) と同様な方法で、3-(2, 3-ジオキソ-7-フルオロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-1-イル) プロピオン酸エチル 1.50 g を用いて、3-(2, 3-ジオキソ-7-フルオロ-6-ニトロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-1-イル) プロピオン酸エチル 1.58 g (91%) を得た。

質量分析値 (  $m/z$  ) : 326 (  $M^+ + 1$  )

核磁気共鳴スペクトル ( DMSO- $d_6$ , TMS 内部標準 )

$\delta$  : 1.21(3H, t,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 2.67(2H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ),  
4.08(2H, q,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 4.32(2H, t,  $J=13.3\text{Hz}$ ),  
7.78(1H, d,  $J=13.8\text{Hz}$ ), 7.89(1H, d,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 12.3(1H, s)

4) 実施例1-4) と同様な方法で, 3-(7-フルオロ-6-ニトロ-2,3-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノキサリン-1-イル)プロピオン酸エチル 2.0 g, イミダゾール 502 mg, DMF 10 ml を用いて, 3-[2,3-ジオキソ-7-(1H-イミダゾール-1-イル)-6-ニトロ-1,2,3,4-テトラヒドロキノキサリン-1-イル]プロピオン酸・1塩酸塩・1水和物 704 mg (48%) を得た。

融点: 281-282°C (分解)

元素分析 (  $C_{14}H_{11}N_5O_6 \cdot HCl \cdot H_2O$  として )

	C (%)	H (%)	N (%)	Cl (%)
計算値	42.07	3.53	17.52	8.87
実験値	41.98	3.78	17.63	8.65

質量分析値 (  $m/z$  ) : 346 (  $M^+ + 1$  )

核磁気共鳴スペクトル ( DMSO- $d_6$ , TMS 内部標準 )

$\delta$  : 2.65(2H, t,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 4.29(2H, t,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 7.91(1H, s),  
8.05(1H, s), 8.07(1H, s), 8.25(1H, s), 9.57(1H, s),  
12.72(1H, s), 12.1-13.2(1H, bs)

### 実施例 3

1) 実施例1-1) と同様な方法で,  $\gamma$ -アミノ酪酸エチルエステル塩酸塩 9.55 g, THF 20 ml, トリエチルアミン 6.73 g, DMF 10 ml, 2,4-ジフルオロニトロベンゼン 9.45 g を用いて, 4-(5-フルオロ-2-ニトロフェニルアミノ)酪酸エ

チル 9.72 g (61%) を得た。

質量分析値 ( $m/z$ ) : 270 ( $M^+$ )

核磁気共鳴スペクトル ( $CDCl_3$ , TMS 内部標準)

$\delta$  : 1.28(3H, t,  $J=7.0$ Hz), 2.02-2.08(2H, m),  
2.47(2H, q,  $J=7.1$ Hz), 3.35(2H, t,  $J=7.0$ Hz),  
4.17(2H, 6.0Hz), 6.35-6.41(1H, m),  
6.52(1H, dd,  $J=2.4, 11.6$ Hz), 8.21(1H, dd,  $J=5.1, 9.2$ Hz)

2) 実施例1-2) と同様な方法で, 4-(5-フルオロ-2-ニトロフェニルアミノ) 酪酸エチル 6.43 g を用いて, 4-(2, 3-ジオキソ-7-フルオロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-1-イル) 酪酸エチル 5.93 g (85%) を得た。

質量分析値 ( $m/z$ ) : 294 ( $M^+$ )

核磁気共鳴スペクトル ( $DMSO-d_6$ , TMS 内部標準)

$\delta$  : 1.28(3H, t,  $J=7.4$ Hz), 2.04-2.10(2H, m),  
2.52(2H, t,  $J=6.7$ Hz), 4.18-4.26(2H, m),  
6.93-6.98(1H, m), 7.26-7.35(2H, m), 11.59(1H, s)

3) 実施例1-3) と同様な方法で, 4-(2, 3-ジオキソ-7-フルオロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-1-イル) 酪酸エチル 2.64 g を用いて, 4-(2, 3-ジオキソ-7-フルオロ-6-ニトロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-1-イル) 酪酸エチル 2.81 g (92%) を得た。

質量分析値 ( $m/z$ ) : 340 ( $M^+ + 1$ )

核磁気共鳴スペクトル ( $DMSO-d_6$ , TMS 内部標準)

$\delta$  : 1.29(3H, t,  $J=7.3$ Hz), 1.98-2.05(2H, m),  
2.52(2H, t,  $J=6.7$ Hz), 4.15-4.24(4H, m),  
7.56(1H, d,  $J=12.9$ Hz), 8.03(1H, d,  $J=6.7$ Hz)

4) 実施例1-4) と同様な方法で, 4-(7-フルオロ-6-ニトロ-2, 3-ジオキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-1-イル) 酪酸エチル 1.50 g, イミダゾール 632 mg,

DMF 10 ml を用いて、4 - [2, 3 ジオキソ - 7 - (1 H - イミダゾール - 1 - イル) - 6 - ニトロ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノキサリン - 1 - イル] 酪酸・1 塩酸塩・0.1 水和物 1.42 g (80%) を得た。

融点: > 300 °C

元素分析 ( $C_{15}H_{13}N_5O_6 \cdot HCl \cdot 0.1 H_2O$  として)

	C (%)	H (%)	N (%)	Cl (%)
計算値	45.32	3.60	17.62	8.92
実験値	45.20	3.68	17.57	8.96

質量分析値 ( $m/z$ ): 360 ( $M^+ + 1$ )

核磁気共鳴スペクトル (DMSO- $d_6$ , TMS 内部標準)

$\delta$ : 1.86(dt,  $J=6.8, 7.4$ Hz), 2.38(2H, t,  $J=6.8$ Hz),  
4.12(2H, t,  $J=7.4$ Hz), 7.92(1H, s), 8.02(1H, s),  
8.07(1H, s), 8.25(1H, s), 9.56(1H, s), 12.70(1H, s),  
11.8-12.6(1H, bs)

#### 実施例 4

実施例 1 と同様な方法で実施例 4 の化合物を得た。

1) グリシンエチルエステル塩酸塩 9.25 g, 2, 5 - ジフルオロニトロベンゼン 10.55 g (66.3 mmol), THF 35 ml, トリエチルアミン 9.29 ml, DMF 5 ml を用いて N - (4 - フルオロ - 2 - ニトロフェニル) グリシンエチルエステル 7.59 g (47%) を得た。

核磁気共鳴スペクトル ( $CDCl_3$ , TMS 内部標準)

$\delta$ : 1.32(3H, t,  $J=7.4$ Hz), 4.08(2H, d,  $J=5.5$ Hz),  
4.29(2H, q,  $J=7.4$ Hz), 6.68(1H, dd,  $J=4.3, 9.1$ Hz),  
7.24-7.29(1H, m), 7.92(1H, dd,  $J=3.0, 9.1$ Hz),  
8.27(1H, bs)

2) N - (4 - フルオロ - 2 - ニトロフェニル) グリシンエチルエ

ステル 7.41 g (30.6 mmol), THF 120 ml, 10%パラジウム炭素 0.5 g の混合物を, 室温下, 常圧水素雰囲気下攪拌した。反応後, 触媒を濾去し, 濾液に THF 150 ml, トリエチルアミン 19.5 ml を加え, 氷冷化, クロログリオキシル酸エチル 19 g, THF 20 ml の混合物を滴下, 攪拌した。室温まで昇温させ, 1 晩攪拌した。生じる結晶を濾去し, 濾液を減圧下濃縮し, 残渣にエタノール 150 ml, 濃塩酸 1.5 ml を加え, 4 時間加熱還流した。冷却後, 抽出する結晶を濾取し, エタノールで洗浄し, 減圧下乾燥させ, 6.77 g (83%) の 2-(2,3-ジオキソ-6-フルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロキノキサリン-1-イル)酢酸エチルを得た。

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS 内部標準)

$\delta$  : 1.22(3H, t, J=7.3Hz), 4.17(2H, q, J=7.3Hz), 4.97(2H, s),  
7.00(1H, dd, J=3.0, 9.2Hz), 7.02-7.06(1H, m),  
7.35(1H, dd, J=4.9, 9.2Hz), 12.25(1H, s)

3) 2-(2,3-ジオキソ-6-フルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロキノキサリン-1-イル)酢酸エチル 2.45 g (9.21 mmol), 濃硫酸 15 ml, 発煙硝酸 0.5 ml を用いて, 2.74 g (96%) の 2-(2,3-ジオキソ-6-フルオロ-7-ニトロ-1,2,3,4-テトラヒドロキノキサリン-1-イル)酢酸エチルを得た。

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS 内部標準)

$\delta$  : 1.23(3H, t, J=6.7Hz), 4.19(2H, q, J=6.7Hz), 5.05(1H, s),  
7.19(1H, d, J=11.6Hz), 8.10(1H, d, J=6.7Hz),  
12.68(1H, s)

4) 2-(2,3-ジオキソ-6-フルオロ-7-ニトロ-1,2,3,4-テトラヒドロキノキサリン-1-イル)酢酸エチル 2.02 g, イミダゾール 1.33 g, DMF 15 ml を用いて, 2.24 g (96%) の 2-[2,3-ジオキソ-6-(1H-イミダゾール-1-

イル) - 7 - ニトロ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノキサリン - 1 - イル] 酢酸エチルを得た。

核磁気共鳴スペクトル (DMSO -  $d_6$ , TMS 内部標準)

$\delta$  : 1.25(3H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 4.21(2H, q,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 5.09(1H, s),  
7.11(1H, s), 7.26(1H, s), 7.45(1H, s), 7.93(1H, s),  
8.21(1H, s), 12.3-13.0(1H, bs)

5) 2 - [2, 3 - ジオキソ - 6 - (1H - イミダゾール - 1 - イル) - 7 - ニトロ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノキサリン - 1 - イル] 酢酸エチル 2.09 g (5.80 mmol), 1N 水酸化ナトリウム水 10 ml を用いて, 1.88 g (84%) の 2 - [2, 3 - ジオキソ - 6 - (1H - イミダゾール - 1 - イル) - 7 - ニトロ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノキサリン - 1 - イル] 酢酸・1 塩酸塩・1 水和物を得た。

融点: 217 ~ 218 °C

元素分析 ( $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{N}_5\text{O}_6 \cdot \text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$  として)

	C (%)	H (%)	N (%)	Cl (%)
計算値	40.48	3.14	18.16	9.19
実験値	40.17	3.04	18.08	9.20

#### 実施例 5

1) 2 - [2, 3 - ジオキソ - 7 - (1H - イミダゾール - 1 - イル) - 6 - ニトロ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノキサリン - 1 - イル] 酢酸エチル 1.30 g, THF 80 ml, メタノール 20 ml, 10% パラジウム炭素 600 mg の混合物を, 水素雰囲気下 36 時間攪拌した。反応混合物を濾過し, 濾液を減圧下濃縮して, 2 - [6 - アミノ - 2, 3 - ジオキソ - 7 - (1H - イミダゾール - 1 - イル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノキサリン - 1 - イル] 酢酸エチル 1.02 g (86%) を得た。

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS 内部標準)

$\delta$  : 1.14-1.22(3H, m), 4.09-4.18(2H, m), 4.88(2H, s),  
5.05(2H, s), 6.71(1H, s), 7.11(1H, s), 7.16(1H, s),  
7.30(1H, s), 7.74(1H, s), 12.11(1H, s)

2) 2-[6-アミノ-2, 3-ジオキソ-7-(1H-イミダゾール-1-イル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-1-イル] 酢酸エチル 150 mg を, 室温下 1 規定水酸化ナトリウム水 1.5 ml に加え, 2 時間攪拌した。反応混合物を 1 規定塩酸で pH 約 6 に調整し, 析出する結晶を濾取し, 水で洗浄し減圧下乾燥させ, 2-[6-アミノ-2, 3-ジオキソ-7-(1H-イミダゾール-1-イル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-1-イル] 酢酸・1.7 水和物 112 mg (74%) を得た。

融点: > 300 °C

質量分析値 (m/z) : 302 (M<sup>+</sup> + 1)

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS 内部標準)

$\delta$  : 4.78(2H, s), 5.04(2H, br), 6.71(1H, s), 7.11(2H, s),  
7.29(1H, s), 7.73(1H, s), 12.09(1H, s)

#### 実施例 6

2-[2, 3-ジオキソ-7-(1H-イミダゾール-1-イル)-6-ニトロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-1-イル] 酢酸エチル 100 mg を, -5 °C でアンモニア水 6 ml に加え, 0 °C で 3 時間攪拌した後, 減圧下濃縮し, 水で洗浄し減圧下乾燥させ, 2-[2, 3-ジオキソ-7-(1H-イミダゾール-1-イル)-6-ニトロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-1-イル] アセトアミド・0.5 アンモニア・1.3 水和物 90 mg (89%) を得た。

融点: 245 °C (分解)

質量分析値 (m/z) : 331 (M<sup>+</sup> + 1)



核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS 内部標準)

δ : 4.77(2H, s), 6.3-6.9(1H, br), 7.07(1H, s),  
7.22-7.33(2H, m), 7.36(1H, s), 7.64(1H, s),  
7.80-7.87(2H, m)

#### 実施例 7

2-[6-アミノ-2,3-ジオキソ-7-(1H-イミダゾール-1-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノキサリン-1-イル]酢酸エチル 465mg, ホルマリン 160mg, 水 30ml, 1規定塩酸 3ml, 10%パラジウム炭素 100mg の混合物を, 水素雰囲気下 8 時間攪拌した後, 濾過し, 濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣を, 室温下 1 規定水酸化ナトリウム水 4ml に加え, 1 時間攪拌した。反応混合物を 1 規定塩酸で pH 約 6 に調整し, 析出する結晶を濾取し, 水で洗浄し減圧下乾燥させた後, HP20 カラムを用いて精製して, 2-[2,3-ジオキソ-7-(1H-イミダゾール-1-イル)-6-メチルアミノ-1,2,3,4-テトラヒドロキノキサリン-1-イル]酢酸・1 塩酸塩・1.45 水和物 33mg (6%) を得た。

融点 : > 300℃

質量分析値 (m/z) : 316 (M<sup>+</sup>+1)

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS 内部標準)

δ : 2.65(3H, s), 4.74(2H, s), 5.58(1H, br), 6.57(1H, s),  
7.51(1H, s), 7.78(1H, s), 7.84(1H, s), 9.24(1H, s),  
12.18(1H, s), 13.0-13.1(1H, br)

#### 実施例 8

実施例 7 と同様な方法で, 2-[6-アミノ-2,3-ジオキソ-7-(1H-イミダゾール-1-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノキサリン-1-イル]酢酸エチル 0.93g, ホルマ

リン 0.92 g, 水 50 ml, 1 規定塩酸 5 ml, 10%パラジウム炭素 600 mg を用いて, 2-[6-ジメチルアミノ-2,3-ジオキソ-7-(1H-イミダゾール-1-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノキサリン-1-イル] 酢酸・0.7 水和物 395 mg (44%) を得た。

融点: > 300 °C

質量分析値 (m/z): 329 (M<sup>+</sup>)

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS 内部標準)

δ: 2.40(6H, s), 4.87(2H, s), 6.97(1H, s), 7.10(1H, s),  
7.31(1H, s), 7.42(1H, s), 7.88(1H, s), 12.14(1H, s)

#### 実施例 9

グリシン tert-ブチルエステル塩酸塩 4.84 g (29 mmol), THF 20 ml, トリエチルアミン 4.1 ml, DMF 3 ml の混合物に, 攪拌下 2,4-ジフルオロ-5-トリフルオロメチルニトロベンゼン 6.57 g, THF 5 ml の混合物を滴下した。3 時間攪拌した後, 酢酸エチル 50 ml を加え濾過した。濾液を減圧下濃縮し, 酢酸エチル, 水を加え抽出した。有機層を水, 1%炭酸水素ナトリウム水, 飽和塩化ナトリウム水で順次洗浄し, 無水硫酸ナトリウムで乾燥させ, 減圧下濃縮した。残渣を, シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル = 10:1.5) で精製し, 9.54 g (98%) の N-(5-フルオロ-2-ニトロ-4-トリフルオロメチルフェニル) グリシン tert-ブチルエステルを得た。

核磁気共鳴スペクトル (CDCl<sub>3</sub>, TMS 内部標準)

δ: 1.54(9H, s), 3.98(2H, d, J=4.9Hz), 6.46(1H, d, J=12.7Hz),  
8.54(1H, d, J=7.8Hz), 8.76(1H, bs)

2) N-(5-フルオロ-2-ニトロ-4-トリフルオロメチルフェニル) グリシン tert-ブチルエステル 9.36 g (27.

7 mmol), イミダゾール 7.54 g, DMF 30 ml の混合物を 60 °C の油浴上, 2 時間攪拌した。冷却後, 減圧下濃縮し, 残渣を水に投じ, 析出する化合物を濾取し, 水, エーテルで順次洗浄し, 減圧下乾燥させ, 8.95 g (84%) の N-[5-(1H-イミダゾール-1-イル)-2-ニトロ-4-トリフルオロメチルフェニル] グリシン tert-ブチルエステルを得た。

核磁気共鳴スペクトル (CDCl<sub>3</sub>, TMS 内部標準)

δ : 1.52(9H, s), 4.02(2H, d, J=4.9Hz), 6.67(1H, s),  
7.14(1H, s), 7.21(1H, s), 7.64(1H, s), 8.66(1H, s),  
8.76(1H, bs)

3) N-[5-(1H-イミダゾール-1-イル)-2-ニトロ-4-トリフルオロメチルフェニル] グリシン tert-ブチルエステル 3.08 g (7.98 mmol), THF 100 ml, メタノール 50 ml, 10%パラジウム炭素 350 mg の混合物を, 常圧室温下, 水素雰囲気下, 攪拌した。反応後, パラジウム炭素を濾去し, 濾液を減圧下濃縮し, 得られた残渣に, クロロホルム 150 ml, トリエチルアミン 2.46 ml を加え, 氷冷化攪拌しつつ, クロログリオキシル酸エチル 2.29 g (16.7 mmol), クロロホルム 20 ml の混合物を滴下した。滴下後, 室温まで昇温し, 1 晩攪拌した後, 200 ml のクロロホルムを加え, 水, 飽和塩化ナトリウム水で順次洗浄し, 無水硫酸ナトリウムで乾燥させ, 減圧下濃縮した。得られた残渣に, エタノール 100 ml, 1 N 塩酸 2 ml を加え, 10 時間加熱下還流させた。冷却後, 減圧下濃縮し, 残渣にトリフルオロ酢酸 15 ml を加え, 室温下 6 時間攪拌した。反応混合物を, 減圧下濃縮し, 1 N 水酸化ナトリウム水溶液と飽和炭酸水素ナトリウム水を用いて液性を pH 7 とした。得られた溶液を HP-20 (三菱化成: 溶出溶媒: 水-メタノール) を用いて精製した。得られた粗精製物を, 1 N 塩酸水より再結晶し, 1.31 g (40%) の 2-[2,3-ジオキソ-7-(1H-イミダゾール-1-

イル) - 6 - トリフルオロメチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ  
キノキサリン - 1 - イル] 酢酸・1 塩酸塩・1 水和物を得た。

融点: 226 - 227 °C

質量分析値 ( $m/z$ ): 354 ( $M^+$ )

核磁気共鳴スペクトル (DMSO- $d_6$ , TMS 内部標準)

$\delta$ : 4.86(1H, s), 7.89(1H, s), 7.91(1H, d,  $J=1.5$ Hz),  
8.04(1H, s), 8.13(1H, s), 9.54(1H, s), 12.89(1H, s),  
12.5-14.0(1H, bs)

実施例 9 と同様な方法で, 実施例 10 ~ 12 化合物を得た。

#### 実施例 10

1) グリシン *tert*-ブチルエステル塩酸塩 2.50 g,  
THF 20 ml, DMF 5 ml, トリエチルアミン 2.08 ml,  
2, 4 - ジフルオロ - 5 - ニトロアセトフェノン 3.0 g を用い,  
4.01 g (86%) の *N* - (4 - アセチル - 5 - フルオロ - 2 -  
ニトロフェニル) グリシン *tert*-ブチルエステルを得た。

核磁気共鳴スペクトル (CDCl<sub>3</sub>, TMS 内部標準)

$\delta$ : 1.53(9H, s), 2.58(3H, d,  $J=4.3$ Hz), 3.98(2H, d,  $J=4.9$ Hz),  
6.34(1H, d,  $J=12.9$ Hz), 8.90(1H, d,  $J=8.2$ Hz), 10.7(1H, bs)

2) *N* - (4 - アセチル - 5 - フルオロ - 2 - ニトロフェニル) グ  
リシン *tert*-ブチルエステル 3.77 g (12.1 mmol),  
イミダゾール 3.28 g, DMF 15 ml を用いて 3.80 g (87  
%) の *N* - [4 - アセチル - 5 - (1H - イミダゾール - 1 - イル)  
- 2 - ニトロフェニル] グリシン *tert*-ブチルエステルを得た。

核磁気共鳴スペクトル (CDCl<sub>3</sub>, TMS 内部標準)

$\delta$ : 1.53(9H, s), 2.14(3H, s), 4.02(2H, d,  $J=5.1$ Hz),  
6.57(1H, s), 7.09(1H, s), 7.25(1H, s), 7.63(1H, s),  
8.74(1H, s), 8.76(1H, bs)

3) *N* - [4 - アセチル - 5 - (1H - イミダゾール - 1 - イル)

－2－ニトロフェニル] グリシンtert－ブチルエステル3.63g, THF 120ml, 10%パラジウム炭素360mgを用いて還元し, トリエチルアミン7.1ml, クロログリオキシル酸エチル6.89gを用いて, 1.32g (37%) の2－[6－アセチル－2, 3－ジオキソ－7－(1H－イミダゾール－1－イル)－1, 2, 3, 4－テトラヒドロキノキサリン－1－イル] 酢酸・1水和物を得た。

融点: 225－226℃ (分解)

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS内部標準)

δ: 2.40(3H, s), 4.90(2H, s), 7.73(1H, s), 7.81(1H, s),  
7.84(1H, s), 7.99(1H, s), 9.16(1H, s), 12.70(1H, s),  
12.9-14.3(1H, bs)

#### 実施例 11

2－(2, 4－ジフルオロ－5－ニトロフェノキシ) 酢酸エチル 5.60g (21.4mmol), グリシンtert－ブチルエステル塩酸塩3.59g, THF 40ml, DMF 10ml, トリエチルアミン3mlを用い, 2.27g (28%) の2－(4－tert－ブトキシカルボニルメチルアミノ－2－フルオロ－5－ニトロフェノキシ) 酢酸エチルを得た。

核磁気共鳴スペクトル (CDCl<sub>3</sub>, TMS内部標準)

δ: 1.31(3H, t, J=6.8Hz), 1.52(9H, s), 3.94(2H, d, J=5.4Hz),  
4.28(2H, q, J=6.8Hz), 4.64(2H, s), 6.45(1H, d, J=12.7Hz),  
7.83(1H, d, J=8.8Hz), 8.42(1H, s)

2－(4－tert－ブトキシカルボニルメチルアミノ－2－フルオロ－5－ニトロフェノキシ) 酢酸エチル 2.13g (5.73mmol), イミダゾール1.56g, DMF 15mlを用い, 1.88g (78%) の2－[4－tert－ブトキシカルボニルメチルアミノ－2－(1H－イミダゾール－1－イル)－5－ニト

ロフェノキシ] 酢酸エチルを得た。

核磁気共鳴スペクトル (CDCl<sub>3</sub>, TMS 内部標準)

$\delta$  : 1.31(3H, t, J=8.7Hz), 1.52(9H, s), 3.98(2H, d, J=5.4Hz),  
4.27(2H, q, J=8.7Hz), 4.66(2H, s), 6.65(1H, s),  
7.20(1H, s), 7.39(1H, s), 7.83(1H, s), 8.01(1H, s),  
8.37(1H, bs)

2-[4-tert-ブトキシカルボニルメチル) アミノ-2-(1H-イミダゾール-1-イル)-5-ニトロフェノキシ] 酢酸エチル 1.75 g (4.71 mmol), THF 100 ml, 10%パラジウム炭素 0.3 g を用い還元し, トリエチルアミン 3.3 ml, クロログリオキシル酸エチル 3.22 g を用いて, 1.03 g (53%) の 2-[6-カルボキシメトキシ-2,3-ジオキソ-7-(1H-イミダゾール-1-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロキソキサリン-1-イル] 酢酸を得た。

融点: > 300 °C (分解)

質量分析値 (m/z) : 360 (M<sup>+</sup>)

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS 内部標準)

$\delta$  : 4.81(2H, s), 4.88(2H, s), 7.09(1H, s), 7.81(1H, s),  
7.89(1H, s), 8.02(1H, s), 9.45(1H, s), 12.40(1H, s),  
12.5-14.2(1H, bs)

## 実施例 12

1) グリシン tert-ブチルエステル塩酸塩 3.63 g, THF 25 ml, トリエチルアミン 3.03 g, DMF 5 ml, 2,4-ジフルオロ-5-ニトロ安息香酸エチルエステル 5.0 g (21.6 mmol) を用いて, N-(4-エトキシカルボニル-5-フルオロ-2-ニトロフェニル) グリシン tert-ブチルエステル 6.41 g (87%) を得た。

核磁気共鳴スペクトル (CDCl<sub>3</sub>, TMS 内部標準)

$\delta$  : 1.39(3H, t, J=8.3Hz), 1.53(9H, s), 3.98(2H, d, J=4.9Hz),  
4.37(2H, q, J=8.3Hz), 6.36(1H, d, J=12.7Hz), 8.74(1H, bs),  
8.88(1H, d, J=8.7Hz)

2) N-(4-エトキシカルボニル-5-フルオロ-2-ニトロフェニル)グリシンtert-ブチルエステル6.35g(18.5mmol), イミダゾール5.05g, DMF20mlを用いて, N-[4-エトキシカルボニル-5-(1H-イミダゾール-1-イル)-2-ニトロフェニル]グリシンtert-ブチル7.01g(97%)を得た。

核磁気共鳴スペクトル(CDC1<sub>3</sub>, TMS内部標準)

$\delta$  : 1.18(3H, t, J=7.3Hz), 1.52(9H, s), 4.01(2H, d, J=5.4Hz),  
4.19(2H, q, J=7.3Hz), 6.58(1H, s), 7.07(1H, s),  
7.19(1H, s), 7.60(1H, s), 8.75(1H, bs), 8.96(1H, s)

3) N-[4-エトキシカルボニル-5-(1H-イミダゾール-1-イル)-2-ニトロフェニル]グリシンtert-ブチルエステル6.84g(17.5mmol), THF150ml, 10%パラジウム炭素0.5gの混合物を, 室温下, 常圧水素雰囲気下攪拌した。反応後, 触媒を濾去し, 濾液にトリエチルアミン12.3mlを加え, 氷冷化, クロログリオキシル酸エチル11.96g, THF20mlの混合物を攪拌しながら滴下した。室温まで昇温させ, 2時間攪拌した後, 析出する結晶を濾去し, 濾液を減圧下濃縮した。残渣にエタノール100mlを加え3時間, 加熱還流させた。冷却後析出する結晶を濾取し, エタノール, ジエチルエーテルで順次洗浄し, 減圧下乾燥させた。得られた化合物に, トリフルオロ酢酸30mlを加え室温下, 1晩攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し, 得られた残渣に10N水酸化ナトリウム水, 1N水酸化ナトリウム水で, pH9~10とし, 1晩攪拌した。反応混合物に, 濃塩酸, 1N塩酸水を加えpH2~3とし析出する結晶を濾取した。得られた化合物を, 1N塩酸水で再結晶し, 3.65g(63%)の

2-[6-カルボキシ-2,3-ジオキソ-7-(1H-イミダゾール-1-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノキサリン-1-イル]酢酸・0.15塩酸塩・1.5水和物を得た。

融点： $>300^{\circ}\text{C}$

質量分析値 ( $m/z$ ) : 330 ( $M^{+}$ )

核磁気共鳴スペクトル ( $\text{DMSO}-d_6$ , TMS 内部標準)

$\delta$  : 4.92(2H, s), 7.18(1H, s), 7.43(1H, s), 7.56(1H, s),  
7.83(1H, s), 8.08(1H, s), 12.48(1H, s)

### 実施例 13

1) 2,4-ジフルオロ-5-ニトロベンゾニトリル 6.86 g, トリエチルアミン 22.67 g, DMF 40 ml, TTF 40 ml の混合物に、氷冷下グリシンエチルエステル塩酸塩 5.20 g を加え、同温で4時間攪拌した。水を加え、反応生成物をクロロホルムで抽出し、抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; ヘキサン: 酢酸エチル = 80:20) で精製して、N-(4-シアノ-5-フルオロ-2-ニトロフェニル) グリシンエチルエステル 4.85 g (49%) を得た。

核磁気共鳴スペクトル ( $\text{CDCl}_3$ , TMS 内部標準)

$\delta$  : 1.22-1.48(3H, m), 4.08(2H, d,  $J=5.3\text{Hz}$ ),  
4.19-4.50(2H, m), 6.46(1H, d,  $J=11.3\text{Hz}$ ),  
8.57(1H, d,  $J=6.7\text{Hz}$ ), 8.80-9.05(1H, br)

2) N-(4-シアノ-5-フルオロ-2-ニトロフェニル) グリシンエチルエステル 2.50 g, イミダゾール 0.67 g, ピリジン 7.40 g,  $\text{DMSO}$  40 ml の混合物を  $80^{\circ}\text{C}$  で4時間攪拌した。水を加え、反応生成物をクロロホルムで抽出し、抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶



出液；クロロホルム：メタノール＝95：5）で精製して，N-[4-シアノ-5-(1H-イミダゾール-1-イル)-2-ニトロフェニル]グリシンエチルエステル2.82g(92%)を得た。

核磁気共鳴スペクトル(DMSO-d<sub>6</sub>, TMS内部標準)

δ: 1.15-1.26(3H, m), 4.10-4.21(2H, m), 4.45(2H, d, J=5.5Hz),  
7.15-7.22(2H, m), 7.68-7.73(1H, m), 8.17(1H, s),  
8.75(1H, s), 8.85-8.94(1H, m)

3) N-[4-シアノ-5-(1H-イミダゾール-1-イル)-2-ニトロフェニル]グリシンエチルエステル2.00g, THF 40ml, メタノール8ml, 10%パラジウム炭素200mgの混合物を，水素雰囲気下撹拌しニトロ基を還元させた。反応混合物を濾過し，濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣にクロロホルム50ml, トリエチルアミン4.43mlを加え，氷冷下クロログリオキシル酸エチル1.69mlを滴下した。室温で20時間撹拌した後，クロロホルムで希釈し，飽和食塩水で洗浄し，無水硫酸ナトリウムで乾燥させ，減圧下濃縮した。得られた残渣にエタノール60ml, 濃塩酸0.5mlを加え，3時間加熱下還流した冷却後，生じた結晶を濾取し減圧下乾燥させ，2-[6-シアノ-2,3-ジオキソ-7-(1H-イミダゾール-1-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノキサリン-1-イル]酢酸エチル1.07g(50%)を得た。

核磁気共鳴スペクトル(DMSO-d<sub>6</sub>, TMS内部標準)

δ: 1.15-1.25(3H, m), 4.10-4.20(2H, m), 4.99(2H, s),  
7.84(1H, s), 7.90(1H, s), 8.04(1H, s), 8.16(1H, s),  
9.47(1H, s), 12.83(1H, s)

4) 2-[6-シアノ-2,3-ジオキソ-7-(1H-イミダゾール-1-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノキサリン-1-イル]酢酸エチル672mgを，室温下1規定水酸化ナトリウム水6mlに加え1時間撹拌し，エステルを加水分解させた。反応混

合物を1規定塩酸でpH約1に調整し、析出する結晶を濾取し、水で洗浄し減圧下乾燥させ、2-[6-シアノ-2,3-ジオキソ-7-(1H-イミダゾール-1-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノキサリン-1-イル]酢酸・1.7水和物417mg(62%)を得た。

融点: 283-285°C(分解)

核磁気共鳴スペクトル(DMSO-d<sub>6</sub>, TMS内部標準)

δ: 4.95(2H, s), 7.17(1H, s), 7.62(2H, s), 7.74(1H, s),  
8.06(1H, s), 12.54(1H, s), 13.2-13.4(1H, br)

以下、実施例13と同様な方法により、実施例14~20の化合物を得た。

#### 実施例14

1) 2,4-ジフルオロ-5-ニトロトルエン3.00g, トリエチルアミン8.77g, DMF40ml, THF40ml, グリシンエチルエステル塩酸塩2.42gを用いて, N-(5-フルオロ-4-メチル-2-ニトロフェニル)グリシンエチルエステル2.70g(61%)を得た。

核磁気共鳴スペクトル(CDC1<sub>3</sub>, TMS内部標準)

δ: 1.29-1.36(3H, m), 2.20(3H, s), 4.03(2H, d, J=5.5Hz),  
4.24-4.34(2H, m), 6.32(1H, d, J=11.6Hz),  
8.10(1H, d, J=7.9Hz), 8.39(1H, br)

2) N-(5-フルオロ-4-メチル-2-ニトロフェニル)グリシンエチルエステル1.00g, イミダゾール266mg, ピリジン10mlを用いて, N-[5-(1H-イミダゾール-1-イル)-4-メチル-2-ニトロフェニル]グリシンエチルエステル470mg(39%)を得た。

核磁気共鳴スペクトル(CDC1<sub>3</sub>, TMS内部標準)

δ: 1.26-1.36(3H, m), 2.15(3H, s), 4.05(2H, d, J=5.5Hz),

4.23-4.33(2H, m), 6.55(1H, s), 7.09(1H, s), 7.24(1H, s),  
7.63(1H, s), 8.20(1H, s), 8.32(1H, br)

3) N-[5-(1H-イミダゾール-1-イル)-4-メチル-2-ニトロフェニル]グリシンエチルエステル467mgを用いて、  
2-[2,3-ジオキソ-7-(1H-イミダゾール-1-イル)-6-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノキサリン-1-イル]酢酸エチル221mg(44%)を得た。

核磁気共鳴スペクトル(DMSO-d<sub>6</sub>, TMS内部標準)

δ: 1.21(3H, t, J=7.3Hz), 2.17(3H, s), 4.10-4.19(2H, m),  
7.25(1H, s), 7.70(1H, s), 7.89(1H, s), 7.98(1H, s),  
12.45(1H, s)

4) 2-[2,3-ジオキソ-7-(1H-イミダゾール-1-イル)-6-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノキサリン-1-イル]酢酸エチル218mgを用いて、2-[2,3-ジオキソ-7-(1H-イミダゾール-1-イル)-6-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノキサリン-1-イル]酢酸・1塩酸塩・0.4水和物180mg(79%)を得た。

融点: >300℃

質量分析値(m/z): 301(M<sup>+</sup>+1)

核磁気共鳴スペクトル(DMSO-d<sub>6</sub>, TMS内部標準)

δ: 2.17(3H, s), 4.83(2H, s), 7.25(1H, s), 7.72(1H, s),  
7.90(1H, s), 7.99(1H, s), 9.34(1H, s), 12.46(1H, s),  
13.1-13.3(1H, br)

#### 実施例15

1) 2,4,5-トリフルオロニトロベンゼン2.00g, トリエチルアミン3.43g, DMF25ml, THF25ml, グリシンエチルエステル塩酸塩1.58gを用いて、N-(4,5-ジフルオロ-2-ニトロフェニル)グリシンエチルエステル0.59g

(20%)を得た。

核磁気共鳴スペクトル (CDCl<sub>3</sub>, TMS 内部標準)

δ : 1.20-1.45(3H, m), 4.03(2H, d, J=5.3Hz),  
4.15-4.47(2H, m), 6.48(1H, dd, J=12.2, 6.6Hz),  
8.10(1H, dd, J=10.6, 8.4Hz), 8.3-8.6(1H, br)

2) N-(4,5-ジフルオロ-2-ニトロフェニル)グリシンエチルエステル 0.59g, イミダゾール 155mg, ピリジン 1.80g, DMSO 10ml を用いて, N-[4-フルオロ-5-(1H-イミダゾール-1-イル)-2-ニトロフェニル]グリシンエチルエステル 0.41g (59%)を得た。

核磁気共鳴スペクトル (CDCl<sub>3</sub>, TMS 内部標準)

δ : 1.20-1.46(3H, m), 4.03-4.48(4H, m), 6.66(1H, d, J=6.1Hz),  
7.20-7.40(2H, m), 7.90(1H, br), 8.10-8.60(2H, m)

3) N-[4-フルオロ-5-(1H-イミダゾール-1-イル)-2-ニトロフェニル]グリシンエチルエステル 406mg を用いて, 2-[2,3-ジオキソ-6-フルオロ-7-(1H-イミダゾール-1-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノキサリン-1-イル]酢酸エチル 154mg (35%)を得た。

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS 内部標準)

δ : 1.16-1.29(3H, m), 4.12-4.22(2H, m), 4.98(2H, s),  
7.33(1H, d, J=10.8Hz), 7.81-7.96(2H, m), 8.06(1H, s),  
9.36(1H, s), 12.58(1H, s)

4) 2-[2,3-ジオキソ-6-フルオロ-7-(1H-イミダゾール-1-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノキサリン-1-イル]酢酸エチル 152mg を用いて, 2-[2,3-ジオキソ-6-フルオロ-7-(1H-イミダゾール-1-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノキサリン-1-イル]酢酸・1水和物 90mg (61%)を得た。

融点 : > 300℃

質量分析値 ( $m/z$ ) : 305 ( $M^+ + 1$ )

核磁気共鳴スペクトル (DMSO- $d_6$ , TMS内部標準)

$\delta$  : 4.93(2H, s), 7.13(1H, s), 7.21(1H, d,  $J=10.4$ Hz),  
7.55(1H, s), 7.65(1H, d,  $J=6.7$ Hz), 8.01(1H, s),  
12.36(1H, s), 13.0-13.2(1H, br)

#### 実施例 16

1) 5-クロロ-2, 4-ジフルオロニトロベンゼン 6.32 g,  
トリエチルアミン 9.91 g, DMF 60 ml, THF 60 ml,  
グリシンエチルエステル塩酸塩 4.56 g を用いて, N-(4-クロ  
ロ-5-フルオロ-2-ニトロフェニル)グリシンエチルエステ  
ル 0.66 g (7%) を得た。

核磁気共鳴スペクトル (CDCl<sub>3</sub>, TMS内部標準)

$\delta$  : 1.16-1.47(3H, m), 4.04(2H, d,  $J=5.3$ Hz),  
4.16-4.45(2H, m), 6.47(1H, d,  $J=11.1$ Hz),  
8.25-8.67(2H, m)

2) N-(4-クロロ-5-フルオロ-2-ニトロフェニル)グリ  
シンエチルエステル 0.66 g, イミダゾール 162 mg, ピリジ  
ン 4 ml を用いて, N-[4-クロロ-5-(1H-イミダゾール  
-1-イル)-2-ニトロフェニル]グリシンエチルエステル 0.  
44 g (57%) を得た。

核磁気共鳴スペクトル (CDCl<sub>3</sub>, TMS内部標準)

$\delta$  : 1.16-1.44(3H, m), 4.07(2H, d,  $J=5.2$ Hz),  
4.16-4.48(2H, m), 6.65(1H, s), 7.15-7.37(2H, m),  
7.76(1H, s), 8.35-8.63(2H, m)

3) N-[4-クロロ-5-(1H-イミダゾール-1-イル)-  
2-ニトロフェニル]グリシンエチルエステル 442 mg を用いて,  
2-[6-クロロ-2, 3-ジオキソ-7-(1H-イミダゾール  
-1-イル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-1-  
イル]酢酸エチル 235 mg (50%) を得た。

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS 内部標準)

δ : 1.17-1.24(3H, m), 4.12-4.20(2H, m), 4.93(2H, s),  
7.48(1H, s), 7.81(1H, s), 7.91-7.98(2H, m), 9.23(1H, s),  
12.54(1H, s)

4) 2-[6-クロロ-2, 3-ジオキソ-7-(1H-イミダゾール-1-イル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-1-イル] 酢酸エチル 225 mg を用いて, 2-[6-クロロ-2, 3-ジオキソ-7-(1H-イミダゾール-1-イル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-1-イル] 酢酸・0.7 水和物 163 mg (79%) を得た。

融点 : 295-298 °C

質量分析値 (m/z) : 321 (M<sup>+</sup> + 1)

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS 内部標準)

δ : 4.90(2H, s), 7.15(1H, s), 7.37-7.47(2H, m), 7.67(1H, s),  
7.92(1H, s), 12.40(1H, s)

#### 実施例 17

1) グリシンエチルエステル塩酸塩 7.61 g (54.5 mmol), THF 15 ml, トリエチルアミン 7.64 ml, DMF 10 ml, 5-ブromo-2, 4-ジフルオロニトロベンゼン 11.8 g (49.6 mmol) を用い, N-(4-ブromo-5-フルオロ-2-ニトロフェニル) グリシンエチルエステル 10.5 g (60%) を得た。

核磁気共鳴スペクトル (CDCl<sub>3</sub>, TMS 内部標準)

δ : 1.33(3H, t, J=7.4Hz), 4.04(2H, d, J=4.9Hz),  
4.30(2H, q, J=7.4Hz), 6.46(1H, d, J=10.9Hz),  
8.44(1H, d, J=7.3Hz), 8.49(1H, bs)

2) N-(4-ブromo-5-フルオロ-2-ニトロフェニル) グリシンエチルエステル 3.36 g (10.5 mmol), イミダゾール

ル 2. 86 g, DMF 20 ml を用い, N-[4-ブロモ-5-(1H-イミダゾール-1-イル)-2-ニトロフェニル]グリシンエチルエステル 3. 50 g (90%) を得た。

核磁気共鳴スペクトル (CDCl<sub>3</sub>, TMS 内部標準)

$\delta$  : 1.32(3H, t, J=7.4Hz), 4.05(2H, q, J=5.2, 14.9Hz),  
4.29(2H, q, J=7.4Hz), 6.64(1H, d, J=9.1Hz), 7.19(1H, s),  
7.23(1H, s), 7.72(1H, s), 7.72(1H, s), 8.45(1H, bs),  
8.57(1H, s)

3) N-[4-ブロモ-5-(1H-イミダゾール-1-イル)-2-ニトロフェニル]グリシンエチルエステル 3. 24 g (8.78 mmol), THF 70 ml, メタノール 50 ml, ラネーニッケル約 0.5 g の混合物を, 室温下, 常圧水素雰囲気下攪拌した。反応後, 触媒を濾去し, 濾液を減圧下濃縮した。残渣にクロロホルム 100 ml, トリエチルアミン 3.1 ml を加え, これに氷冷下, クロログリオキシル酸エチル 3.02 g, クロロホルム 20 ml の混合物を攪拌下, 滴下した。室温まで昇温し, 1 晩攪拌した。反応混合物をクロロホルム 150 ml で希釈し, 水, 5%炭酸水素ナトリウム水, 飽和塩化ナトリウム水で順次洗浄し, 無水硫酸ナトリウムで乾燥し, 減圧下濃縮した。得られた残渣にエタノール 100 ml, 濃塩酸 1.5 ml を加え, 6 時間加熱混流した。冷却後, 減圧下濃縮し, 1 N 水酸化ナトリウム水 15 ml を加え, 2 時間攪拌した。反応混合物に, 1 N 塩酸水を加え pH 2~3 とし, 析出する化合物を濾取した。この化合物を, 1 N 塩酸水より再結晶し, 2-[6-ブロモ-2,3-ジオキソ-7-(1H-イミダゾール-1-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノキサリン-1-イル]酢酸・1 塩酸塩・0.8 水和物 2.02 g (55%) を得た。

融点: 283°C (分解)

質量分析値 (m/z) : 365, 367 (M<sup>+</sup>)

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS 内部標準)

δ : 4.84(2H, s), 7.75(1H, s), 7.93(1H, s), 8.02(1H, s),  
8.03(1H, s), 9.48(1H, s), 12.75(1H, s),  
12.6-14.0(1H, b)

#### 実施例 18

1) 2, 4-ジフオロ-5-ニトロフェニルメチルエーテル 2.78 g,  
トリメチルアミン 4.45 g, DMF 30 ml, THE 30 ml,  
グリシンエチルエステル 2.05 g を用いて, N-(5-フルオロ  
-4-メトキシ-2-ニトロフェニル) グリシンエチルエステル 0.  
52 g (13%) を得た。

核磁気共鳴スペクトル (CDCl<sub>3</sub>, TMS 内部標準)

δ : 1.19-1.45(3H, m), 3.80-4.46(7H, m), 6.45(1H, d, J=13.1Hz),  
7.81(1H, d, J=8.8Hz), 8.3-8.6(1H, br)

2) N-(5-フルオロ-4-メトキシ-2-ニトロフェニル) グ  
リシンエチルエステル 420 mg, イミダゾール 420 mg, DMF 2.  
5 ml を用いて, N-[5-(1H-イミダゾール-1-イル)-  
4-メトキシ-2-ニトロフェニル] グリシンエチルエステル 200 mg  
(41%) を得た。

核磁気共鳴スペクトル (CDCl<sub>3</sub>, TMS 内部標準)

δ : 1.27-1.37(3H, m), 3.88(3H, s), 4.09(2H, d, J=5.5Hz),  
4.25-4.34(2H, m), 6.64(1H, s), 7.20(1H, s), 7.27(1H, s),  
7.85-7.94(2H, m), 8.32-8.40(1H, m)

3) N-[5-(1H-イミダゾール-1-イル)-4-メトキシ  
-2-ニトロフェニル] グリシンエチルエステル 196 mg を用い  
て, 2-[2, 3-ジオキソ-7-(1H-イミダゾール-1-イ  
ル)-6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン  
-1-イル] 酢酸エチル 46 mg (22%) を得た。

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS 内部標準)



$\delta$  : 1.17-1.25(3H, m), 3.85(3H, s), 4.11-4.20(2H, m),  
4.94(2H, s), 7.09(1H, s), 7.75(1H, s), 7.79(1H, s),  
7.92(1H, s), 9.24(1H, s), 12.37(1H, s)

4) 2-[2,3-ジオキソ-7-(1H-イミダゾール-1-イル)-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロキノキサリン-1-イル]酢酸エチル 44 mg を用いて, 2-[2,3-ジオキソ-7-(1H-イミダゾール-1-イル)-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロキノキサリン-1-イル]酢酸・0.1 塩酸塩・1.5 水和物 33 mg (7.5%) を得た。

融点: > 300 °C

質量分析値 (m/z) : 317 ( $M^+ + 1$ )

核磁気共鳴スペクトル (DMSO- $d_6$ , TMS 内部標準)

$\delta$  : 3.81(3H, s), 4.91(2H, s), 7.02(1H, s), 7.12(1H, s),  
7.43-7.51(2H, m), 7.99(1H, s), 12.23(1H, s),  
13.0-13.3(1H, br)

#### 実施例 19

1) ベンジル 2,4-ジフルオロ-5-ニトロフェニルエーテル 4.41 g, トリエチルアミン 5.05 g, DMF 30 ml, THF 30 ml, グリシンエチルエステル塩酸塩 2.32 g を用いて, N-(4-ベンジルオキシ-5-フルオロ-2-ニトロフェニル)グリシンエチルエステル 454 mg (8%) を得た。

核磁気共鳴スペクトル (CDCl<sub>3</sub>, TMS 内部標準)

$\delta$  : 1.32(3H, t, J=7.3Hz), 4.03(2H, d, J=5.5Hz),  
4.25-4.33(2H, m), 5.09(2H, s), 6.44(1H, d, J=12.2Hz),  
7.30-7.48(5H, m), 7.99(1H, d, J=8.5Hz), 8.40(1H, br)

2) N-(4-ベンジルオキシ-5-フルオロ-2-ニトロフェニル)グリシンエチルエステル 448 mg, イミダゾール 350 mg, DMF 2 ml を用いて, N-[4-ベンジルオキシ-5-(1H-

イミダゾール-1-イル)-2-ニトロフェニル] グリシンエチル  
エステル 331 mg (65%) を得た。

核磁気共鳴スペクトル (CDCl<sub>3</sub>, TMS 内部標準)

δ : 1.32(3H, t, J=7.3Hz), 4.08(2H, d, J=5.5Hz),  
4.25-4.34(2H, m), 5.09(2H, s), 6.63(1H, s), 7.20(1H, s),  
7.25-7.40(6H, m), 7.92(1H, s), 8.00(1H, s),  
8.31-8.37(1H, m)

3) N-[4-ベンジルオキシ-5-(1H-イミダゾール-1-  
イル)-2-ニトロフェニル] グリシンエチルエステル 100 mg  
を用いて, 2-[6-ベンジルオキシ-2, 3-ジオキソ-7-(1H-  
イミダゾール-1-イル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノ  
キサリン-1-イル] 酢酸エチル 70 mg (66%) を得た。

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS 内部標準)

δ : 1.08-1.33(3H, m), 4.16(2H, q, J=7.3Hz), 4.95(2H, s),  
5.19(2H, s), 7.15-7.52(6H, m), 7.75-7.92(2H, m),  
7.94-8.08(1H, m), 9.36-9.48(1H, m), 12.47(1H, s)

4) 2-[6-ベンジルオキシ-2, 3-ジオキソ-7-(1H-  
イミダゾール-1-イル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノ  
キサリン-1-イル] 酢酸エチル 134 mg を用いて, 2-[6-ベ  
ンジルオキシ-2, 3-ジオキソ-7-(1H-イミダゾール-1  
-イル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-1-イル]  
酢酸・0.5塩酸塩・1.4水和物 86 mg (62%) を得た。

融点: 275℃ (分解)

質量分析値 (m/z) : 393 (M<sup>+</sup>+1)

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS 内部標準)

δ : 4.88(2H, s), 5.17(2H, s), 7.13(1H, s), 7.30-7.48(6H, m),  
7.64(1H, s), 7.74(1H, s), 8.66(1H, s), 12.32(1H, s)

1) 2, 4-ジフルオロ-5-ニトロフェニルメチルスルホン 1.82 g, トリエチルアミン 0.78 g, DMF 4 ml, THF 8 ml, グリシンエチルエステル塩酸塩 1.07 g を用いて, N-(5-フルオロ-4-メチルスルホニル-2-ニトロフェニル)グリシンエチルエステル 2.44 g (99%) を得た。

核磁気共鳴スペクトル (CDCl<sub>3</sub>, TMS 内部標準)

δ : 1.15-1.55(3H, m), 3.19(3H, s), 3.93-4.50(4H, m),  
6.49(1H, d, J=12.0Hz), 8.76-9.07(2H, m)

2) N-(5-フルオロ-4-メチルスルホニル-2-ニトロフェニル)グリシンエチルエステル 1.00 g, イミダゾール 0.85 g, DMF 5 ml を用いて, N-[5-(1H-イミダゾール-1-イル)-4-メチルスルホニル-2-ニトロフェニル]グリシンエチルエステル 0.35 g (67%) を得た。

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS 内部標準)

δ : 1.08-1.32(3H, m), 2.86(3H, s), 4.16(2H, q, J=7.3Hz),  
4.41(2H, d, J=6.0Hz), 7.09-7.23(2H, m),  
7.43-7.51(1H, m), 7.83-7.90(1H, m), 8.72(1H, s),  
8.80-9.03(1H, m)

3) N-[5-(1H-イミダゾール-1-イル)-4-メチルスルホニル-2-ニトロフェニル]グリシンエチルエステル 345 mg を用いて, 2-[2, 3-ジオキソ-7-(1H-イミダゾール-1-イル)-6-メチルスルホニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-1-イル]酢酸エチル 265 mg (72%) を得た。

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS 内部標準)

δ : 1.16-1.25(3H, m), 3.18(3H, s), 4.12-4.20(2H, m),  
4.95(2H, s), 7.83(1H, s), 7.94-8.06(3H, m), 9.37(1H, s),  
12.75(1H, s)

4) 2-[2, 3-ジオキソ-7-(1H-イミダゾール-1-イル)

ル) - 6 - メチルスルホニル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノキサリン - 1 - イル] 酢酸エチル 150 mg を用いて, 2 - [2, 3 - ジオキソ - 7 - (1H - イミダゾール - 1 - イル) - 6 - メチルスルホニル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノキサリン - 1 - イル] 酢酸・0.6 塩酸塩・1.2 水和物 106 mg (68%) を得た。

融点: > 300 °C

質量分析値 (m/z): 365 ( $M^+ + 1$ )

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS 内部標準)

δ: 3.06(3H, s), 4.88(2H, s), 7.59(1H, s), 7.82(1H, s),  
7.88-7.98(2H, m), 8.84(1H, s), 12.68(1H, s),  
13.1-13.5(1H, br)

#### 実施例 21

2 - [2, 3 - ジオキソ - 7 - フルオロ - 6 - ニトロ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノキサリン - 1 - イル] 酢酸エチル 1.63 g, ジメチルアミン 50% 水溶液で 4 ml, DMF 10 ml の混合物をアルゴン雰囲気下, 5 時間 10 °C の油浴上で加熱, 攪拌した。冷却後, 反応混合物を減圧下濃縮し残渣に 1 N 水酸化ナトリウム水 15 ml を加え, 30 °C で 3 時間攪拌した。反応混合物を半分の容積になるまで減圧下濃縮し, これに 3 N 塩酸を加え液性を pH 5 ~ 6 とし, 析出する結晶を濾取し, 1 N 塩酸で洗浄し減圧下乾燥させた。この粗結晶を, 1 N 塩酸より再結晶し, 2 - [7 - ジメチルアミノ - 6 - ニトロ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノキサリン - 1 - イル] 酢酸・0.5 水和物・742 mg (45%) を得た。

融点: > 300 °C

質量分析値 (m/z): 309 ( $M^+ + 1$ )

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS 内部標準)

δ: 2.82(6H, s), 4.97(2H, s), 6.83(1H, s), 7.45(1H, s),

12.17(1H, bs)

## 実施例 2 2

2 - [7 - フルオロ - 2, 3 - ジオキソ - 6 - ニトロ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノキサリン - 1 - イル] 酢酸エチル 2.94 g, イミダゾール 1.36 g, DMF 20 ml の混合物を 120℃ で 3 時間加熱撹拌した。冷却後, 反応混合物を氷水に開け折出した結晶を濾取し, 水で洗浄し, 減圧下乾燥させた。2 - [2, 3 - ジオキソ - 7 - (1H - イミダゾール - 1 - イル) - 6 - ニトロ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノキサリン - 1 - イル] 酢酸エチル・0.65 水和物 3.45 g (99%) を得た。

融点: 159 - 160℃ 分解

質量分析値 (m/z) : 359 (M<sup>+</sup>)核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS 内部標準)

δ : 1.21(3H, t, J=7.1Hz), 4.16(2H, q, J=7.1Hz), 5.03(2H, s),  
7.09(1H, s), 7.39(1H, s), 7.75(1H, s), 7.87(1H, s),  
8.00(1H, s), 12.60(1H, bs)

## 実施例 2 3

1) 2 - [5 - (1H - イミダゾール - 1 - イル) - 2 - ニトロフェニル] 酢酸エチル 5.85 g (20 mmol), THF 250 ml, 10% パラジウム炭素 1.5 g の混合物を, 室温下水素雰囲気下, 撹拌した。ニトロ基の還元後, 触媒を濾去し, 濾液にトリエチルアミン 11.3 ml を加え, 氷冷しながら, クロログリオキシル酸エチル 11 g, THF 30 ml の混合物を滴下し撹拌した。滴下後, 室温まで昇温し, 1 晩撹拌した後, 生じた不溶物を濾去し, 濾液を減圧下濃縮した。残渣に, エタノール 150 ml を加えアルゴン雰囲気下 5 時間加熱還流した。冷却後, 生じた沈殿を濾取し, エタノールで洗浄し, 減圧下乾燥させ, 2 - [2, 3 - ジオキソ - 7 - (1H

ーイミダゾールー1ーイル)ー1, 2, 3, 4ーテトラヒドロキノキサリンー1ーイル] 酢酸エチル 3.94 g (60%) を得た。

質量分析値 ( $m/z$ ) : 314 ( $M^+$ )

核磁気共鳴スペクトル (DMSO- $d_6$ , TMS 内部標準)

$\delta$  : 1.22(3H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 4.18(2H, q,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 5.06(2H, s),  
7.41(1H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.60(1H, d-d,  $J=2.5, 8.6\text{Hz}$ ),  
7.65(1H, s), 7.77(1H, d,  $J=25\text{Hz}$ ), 8.13(1H, s),  
9.24(1H, s), 12.47(1H, s)

2) 2-[2, 3-ジオキソ-7-(1H-イミダゾールー1ーイル)ー1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリンー1ーイル] 酢酸エチル 3.63 g を 0℃以下で攪拌下, 発煙硝酸 15 ml に溶解させた。室温まで昇温させ 1 時間攪拌した後, 氷水にあげ, 水酸化ナトリウム水溶液で pH を約 2.0 に調節し, 生じる不溶物を濾去した。濾液に更に水酸化ナトリウム水を加え, 液性を pH 約 6.5 とし, 生じた不溶物を濾取し, 水洗して減圧下乾燥させ, 2-[2, 3-ジオキソ-7-(1H-イミダゾールー1ーイル)ー6-ニトロー1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリンー1ーイル] 酢酸エチル 1.07 g (26%, 純度約 95% (HPLC)) を得た。

3) 2-[2, 3-ジオキソ-7-(1H-イミダゾールー1ーイル)ー6-ニトロー1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリンー1ーイル] 酢酸エチル 2.12 g, 1N 水酸化ナトリウム水溶液 13 ml の混合物を室温下, アルゴン雰囲気下攪拌した。反応後, この混合物に, 濃塩酸 0.5 ml と 1N 塩酸適量を加えて, pH 約 3.0 とし, 析出する結晶を濾取し, 1N 塩酸で洗浄し減圧下乾燥させた。得られた粗結晶を 1N 塩酸より再結晶し, 2-[2, 3-ジオキソ-7-(1H-イミダゾールー1ーイル)ー6-ニトロー1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリンー1ーイル] 酢酸・1

塩酸塩・1水和物 1.90 g (84%) を得た。

融点: 248 – 250 °C (分解)

質量分析値 ( $m/z$ ): 331 ( $M^+$ )

核磁気共鳴スペクトル (DMSO- $d_6$ , TMS 内部標準)

$\delta$ : 4.90(2H, s), 7.89(1H, s), 8.03(1H, s), 8.09(1H, s),  
8.33(1H, s), 9.48(1H, s), 12.96(1H, s)

#### 実施例 24

実施例 23 の化合物 8.5 g を 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 66 ml 中に氷冷下、徐々に加え、溶解させた。これに 1 N 塩酸水 44 ml を氷冷下徐々に加えた。

析出した結晶をろ取し、乾燥させると 6.8 g の 2-[2,3-ジオキソ-7-(1H-イミダゾール-1-イル)-6-ニトロ-1,2,3,4-テトラヒドロキノキサリン-1-イル] 酢酸を 6.8 g 結晶として得た。

元素分析 ( $C_{13}H_9N_5O_6 \cdot 0.2H_2O$  として)

	C (%)	H (%)	N (%)
計算値	46.63	2.83	20.92
実験値	46.51	2.91	21.00

核磁気共鳴スペクトル (DMSO- $d_6$ , TMS 内部標準)

$\delta$ : 4.95(2H, s), 7.10(1H, s), 7.40(1H, s), 7.73(1H, s),  
7.88(1H, s), 8.00(1H, s), 12.58(1H, s), 13.4(1H, brs)

#### 実施例 25

1) 5.06 g (32.9 mmol) の 2,4-ジフルオロニトロベンゼンと 5.24 g の 5-アミノ吉草酸塩酸、THF 20 ml の混合物に、トリエチルアミン 9.24 ml を加え 18 時間、加熱還流した。冷却後、酢酸エチルで反応混合物を希釈し不溶物を濾去した。濾液を減圧下濃縮し、得られた残渣を酢酸エチル-エーテルよ

り再結晶して、4.73 g (56%) の6-(3-フルオロ-6-ニトロフェニル)アミノ吉草酸を得た。

質量分析値 ( $m/z$ ) : 256 ( $M^+$ )

核磁気共鳴スペクトル (DMSO- $d_6$ , TMS 内部標準)

$\delta$  : 1.78-1.83(4H, m), 2.44-2.48(2H, m), 3.29(2H, q,  $J=7.0$ Hz),  
6.34-6.39(1H, m), 6.45-6.49(1H, m), 8.16-8.23(1H, m)

2) 5-(3-フルオロ-6-ニトロフェニル)アミノ吉草酸2.19 g (8.55 mmol)、2-プロパノール100 ml、4規定塩酸-ジオキサン5 mlの混合物を2時間加熱還流した。冷却後、反応混合物を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:ヘキサン:酢酸エチル=9:1~6:1)にて精製し、5-(3-フルオロ-6-ニトロフェニル)アミノ吉草酸イソプロピル2.55 g (定量的)を得た。

質量分析値 ( $m/z$ ) : 298 ( $M^+$ )

核磁気共鳴スペクトル (CDCl<sub>3</sub>, TMS 内部標準)

$\delta$  : 1.24(6H, d,  $J=6.4$ Hz), 1.76-2.82(4H, m),  
2.36(2H, t,  $J=6.8$ Hz), 3.28(2H, d,  $J=5.4$ Hz),  
5.03(1H, q,  $J=6.4$ Hz), 6.33-6.39(1H, m),  
6.47(1H, dd,  $J=2.5, 11.7$ Hz), 8.17-8.23(1H, m)

3) 5-(3-フルオロ-6-ニトロフェニル)アミノ吉草酸イソプロピル2.53 g (8.48 mmol), THF 100 ml, 10%パラジウム炭素380 mgの混合物を、室温下常圧水素雰囲気下、5時間攪拌した。反応後、触媒を濾去し、濾液にトリエチルアミン5.94 mlを加えアルゴン雰囲気下氷冷した。この溶液にクロログリオキシル酸エチル5.49 g, THF 15 mlの混合物を攪拌下、滴下した。1時間攪拌後、不溶物を濾去し、減圧下濃縮した。得られた残渣にエタノール150 mlを加え、18時間加熱還流し



た。冷却後、反応混合物を3分の1の体積まで減圧下濃縮し得られた残渣にエーテル100mlを加え析出する不溶物を濾取し、減圧下乾燥させ、5-[2,3-ジオキソ-7-フルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロキノキサリン-1-イル]吉草酸イソプロピル2.17g(79%)を得た。

質量分析値 ( $m/z$ ) : 322 ( $M^+$ )

核磁気共鳴スペクトル (DMSO- $d_6$ , TMS内部標準)

$\delta$  : 1.16(6H, d,  $J=6.1\text{Hz}$ ), 1.60-1.62(4H, m),  
2.32(2H, t,  $J=6.7\text{Hz}$ ), 4.01-4.08(2H, m),  
4.87(1H, q,  $J=6.1\text{Hz}$ ), 7.01-7.05(1H, m),  
7.18(1H, dd,  $J=5.5, 8.6\text{Hz}$ ), 7.32(1H, dd,  $J=2.7, 11\text{Hz}$ ),  
12.0(1H, s)

4) 5-[2,3-ジオキソ-7-フルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロキノキサリン-1-イル]吉草酸イソプロピル1.96g(6.07mmol)を氷-メタノール浴で冷却した濃硫酸10mlに攪拌下溶解させた。この混合物に発煙硝酸300 $\mu$ lを-5℃以下で滴下し、30分間攪拌した。反応混合物を氷水にあげ析出する不溶物を濾取し、水洗した後減圧下乾燥させ、5-[2,3-ジオキソ-7-フルオロ-6-ニトロ-1,2,3,4-テトラヒドロキノキサリン-1-イル]吉草酸イソプロピル2.06g(93%)を得た。

質量分析値 ( $m/z$ ) : 367 ( $M^+$ )

核磁気共鳴スペクトル (DMSO- $d_6$ , TMS内部標準)

$\delta$  : 1.16(6H, d,  $J=6.3\text{Hz}$ ), 1.61-1.63(4H, m),  
2.30-2.32(2H, m), 4.02-4.14(2H, m), 4.88(1H, q,  $J=6.3\text{Hz}$ ),  
7.66(1H, d,  $J=13.7\text{Hz}$ ), 7.90(1H, d,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 12.2(1H, s)

5) 5-[2,3-ジオキソ-7-フルオロ-6-ニトロ-1,2,3,4-テトラヒドロキノキサリン-1-イル]吉草酸イソプロピル1.88g(5.11mmol)、イミダゾール765mg、

DMF 15 ml の混合物をアルゴン気流下、10 時間、70 °C の油浴上で加熱攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、半分の体積まで減圧下濃縮し得られた残渣を氷水に開け、析出した不溶物を濾取、水洗し減圧下乾燥させた。得られた化合物約 2.01 g に、アルゴン気流下、THF 8 ml、1 規定水酸化ナトリウム水 20 ml を加え、5 時間攪拌した。得られた混合物を塩酸水で pH 5 ~ 6 に調整した。不溶物が析出した後、これを加温し再び均一の溶液とし、濾過した。濾液を、減圧下濃縮し得られた残渣に水 10 ml を加え再結晶し、1.15 g の 5-[2,3-ジオキソ-7-(1H-イミダゾール-1-イル)-6-ニトロ-1,2,3,4-テトラヒドロキノキサリン-1-イル] 吉草酸・1 塩酸塩・0.2 水和物 (54 %) を得た。

融点: 236 - 237 °C

元素分析 ( $C_{16}H_{15}N_5O_6 \cdot HCl \cdot 0.2H_2O$  として。)

	C (%)	H (%)	N (%)	Cl (%)
計算値	46.49	4.00	16.94	8.56
実験値	6.34	3.95	16.88	8.69

#### 実施例 26

1) 実施例 1-1) と同様な方法で、6-アミノヘキサン酸エチルエステル塩酸塩 7.38 g、THF 100 ml、トリエチルアミン 26.3 ml、DMF 35 ml、2,4-ジフルオロニトロベンゼン 6.00 g を用いて、6-(5-フルオロ-2-ニトロフェニルアミノ)ヘキサン酸エチル 9.64 g (86 %) を得た。

質量分析値 ( $m/z$ ): 298 ( $M^+$ )

核磁気共鳴スペクトル ( $CDCl_3$ , TMS 内部標準)

$\delta$ : 1.10-1.97(9H, m), 2.34(2H, t,  $J=6.5$  Hz),

3.10-3.42(2H, m), 4.14(2H, q,  $J=7.1$  Hz),

6.22-6.62(2H, m), 8.00-8.35(2H, m)

2) 実施例 1-2) と同様な方法で、6-(5-フルオロ-2-ニトロフェニルアミノ)ヘキサン酸エチル 5.00 g を用いて、6-(2,3-ジオキソ-7-フルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロキノキサリン-1-イル)ヘキサン酸エチル 1.75 g (32%) を得た。

質量分析値 ( $m/z$ ) : 323 ( $M^+ + 1$ )

核磁気共鳴スペクトル (DMSO- $d_6$ , TMS 内部標準)

$\delta$  : 0.95-1.83(9H, m), 2.10-2.45(2H, m), 3.86-4.28(4H, m),  
6.90-7.46(3H, m), 11.95-12.15(1H, br)

3) 実施例 1-3) と同様な方法で、6-(2,3-ジオキソ-7-フルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロキノキサリン-1-イル)ヘキサン酸エチル 1.00 g を用いて、6-(2,3-ジオキソ-7-フルオロ-6-ニトロ-1,2,3,4-テトラヒドロキノキサリン-1-イル)ヘキサン酸エチル 1.04 g (91%) を得た。

質量分析値 ( $m/z$ ) : 368 ( $M^+ + 1$ )

核磁気共鳴スペクトル (DMSO- $d_6$ , TMS 内部標準)

$\delta$  : 0.90-1.82(9H, m), 2.02-2.50(2H, m), 3.76-4.33(4H, m),  
7.66(1H, d,  $J=13.7$ Hz), 7.90(1H, d,  $J=7.4$ Hz),  
12.13-12.40(1H, br)

4) 実施例 1-4) と同様な方法で、6-(2,3-ジオキソ-7-フルオロ-6-ニトロ-1,2,3,4-テトラヒドロキノキサリン-1-イル)ヘキサン酸エチル 392 mg、イミダゾール 160 mg、DMF 2.5 ml を用いて、6-[2,3-ジオキソ-7-(1H-イミダゾール-1-イル)-6-ニトロ-1,2,3,4-テトラヒドロキノキサリン-1-イル]ヘキサン酸・0.9 水和物 318 mg (74%) を得た。

融点 : 120-123 °C

元素分析 ( $C_{17}H_{17}N_5O_6 \cdot 0.9 H_2O$ として)

	C (%)	H (%)	N (%)
計算値	50.60	4.70	17.35
実験値	50.63	4.38	17.32

質量分析値 ( $m/z$ ) : 388 ( $M^+ + 1$ )

核磁気共鳴スペクトル (DMSO- $d_6$ , TMS内部標準)

$\delta$  : 1.20-1.32(2H, m), 1.48-1.59(2H, m), 1.77-1.89(2H, m),  
2.19(2H, t,  $J=7.3$ Hz), 4.34(2H, t,  $J=7.3$ Hz), 7.09(1H, s),  
7.43(1H, s), 7.90(1H, s), 8.11(1H, s), 8.51(1H, s),  
8.66(1H, s), 11.97(1H, s)

#### 実施例 27

2-[6-シアノ-2,3-ジオキソ-7-(1H-イミダゾール-1-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノキサリン-1-イル]酢酸150mgを、30%過酸化水素水0.19mlと1規定水酸化ナトリウム水1.2mlの混合物に加え、室温で30分間攪はんした。反応混合物を1規定塩酸でpH約1に調整し、析出する結晶を濾取し、水で洗浄し減圧下乾燥させ、2-[6-カルバモイル-2,3-ジオキソ-7-(1H-イミダゾール-1-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノキサリン-1-イル]酢酸・1.4水和物138mg(81%)を得た。

融点 :  $> 300^\circ C$

元素分析 ( $C_{14}H_{11}N_5O_5 \cdot 1.4 H_2O$ として)

	C (%)	H (%)	N (%)
計算値	47.44	3.92	19.76
実験値	47.36	3.82	19.88

質量分析値 ( $m/z$ ) : 330 ( $M^+ + 1$ )

核磁気共鳴スペクトル (DMSO- $d_6$ , TMS内部標準)

$\delta$  : 4.94(2H, s), 7.04(1H, s), 7.26-7.34(2H, m), 7.45(1H, s),

7.51(1H, s), 7.72-7.80(2H, m), 12.39(1H, s)

#### 実施例 28

1) 4-(2,4-ジフルオロフェノキシ)安息香酸エチル 3.29 g (11.8 mmol) を 5℃以下の温度で濃硫酸 16 ml に溶解させた。この混合物に、発煙硝酸 520  $\mu$ l を -5℃以下で攪拌下に加えさらに同温で 30 分間攪拌した。この混合物を氷水に開け、析出する不溶物を濾取した。この化合物をクロロホルムに溶解させ、水、飽和食塩水で順次洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥させ減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン：酢酸エチル = 8 : 1）で精製し、4-(2,4-ジフルオロ-5-ニトロフェノキシ)安息香酸エチル 2.42 g (63%) を得た。

核磁気共鳴スペクトル (CDCl<sub>3</sub>, TMS 内部標準)

$\delta$  : 1.40(3H, t, J=7.3Hz), 4.38(2H, q, J=7.3Hz),

7.02(2H, d, J=9.2Hz), 7.21(1H, t(dd), J=9.8Hz),

7.91(1H, t(dd), J=7.6Hz), 8.08(2H, d, J=9.2Hz)

質量分析値 (m/z) : 323 (M<sup>+</sup>)

2) 4-(2,4-ジフルオロ-5-ニトロフェノキシ)安息香酸エチル 2.38 g (7.36 mmol)、グリシンエチルエステル塩酸塩 1.03 g、THF 30 ml、DMF 10 ml、トリエチルアミン 2.06 ml の混合物を 10 時間加熱還流した。反応混合物を冷却後、酢酸エチルで希釈し不溶物を濾去し濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣を酢酸エチルに溶解させ、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン：ジクロロメタン：酢酸エチル = 8 : 2 : 1）で精製し、N-[4-(4-エトキシカルボニルフェノキシ)-5-フルオロ-2-ニトロフェニル]グリシンエチルエステル 1.81 g (61%) を得

た。

質量分析値 ( $m/z$ ) : 406 ( $M^+$ )

核磁気共鳴スペクトル ( $CDCl_3$ , TMS 内部標準)

$\delta$  : 1.34(3H, t,  $J=7.3$ Hz), 1.38(3H, t,  $J=7.0$ Hz),  
4.09(2H, d,  $J=2.9$ Hz), 4.32(2H, q,  $J=7.3$ Hz),  
4.36(2H, q,  $J=7.0$ Hz), 6.52(2H, d,  $J=12.2$ Hz),  
6.95(2H, d,  $J=9.1$ Hz), 8.03(2H, d,  $J=9.1$ Hz),  
8.11(1H, d,  $J=11.6$ Hz), 8.51(1H, bs)

3) N-[4-(4-エトキシカルボニルフェノキシ)-5-フルオロ-2-ニトロフェニル]グリシンエチルエステル 1.78 g (4.39 mmol)、イミダゾール 896 mg、DMF 20 ml の混合物を 70℃ の油浴上 12 時間加熱撹拌した。冷却後、反応混合物を減圧下濃縮した。得られた残渣を酢酸エチルに溶解させ、水、飽和食塩水で順次洗浄させ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: クロロホルム + 0~1% メタノール) で精製し 1.49 g (75%) の N-[4-(4-エトキシカルボニルフェノキシ)-5-(1H-イミダゾール-1-イル)-2-ニトロフェニル]グリシンエチルエステルを得た。

質量分析値 ( $m/z$ ) : 454 ( $M^+$ )

核磁気共鳴スペクトル ( $DMSO-d_6$ , TMS 内部標準)

$\delta$  : 1.34(3H, t,  $J=7.3$ Hz), 1.37(3H, t,  $J=7.2$ Hz),  
4.14(2H, d,  $J=4.9$ Hz), 4.31(2H, q,  $J=7.3$ Hz),  
4.33(2H, q,  $J=7.2$ Hz), 6.74(1H, s), 6.88(2H, d,  $J=9.2$ Hz),  
7.10(1H, s), 7.22(1H, s), 7.83(1H, s),  
7.95(2H, d,  $J=9.2$ Hz), 8.11(1H, s), 8.46-9.48(1H, m)

4) N-[4-(4-エトキシカルボニルフェノキシ)-5-(1H-イミダゾール-1-イル)-2-ニトロフェニル]グリシンエチルエステル 1.46 g (3.19 mmol)、THF 100 ml、

10%パラジウム炭素 410mgの混合物を、室温下、常圧水素雰囲気下6時間攪拌した。反応後、触媒を濾去し、濾液にトリエチルアミン2.02mlを加え、アルゴン気流下氷冷した。この混合物に、クロログリオキシル酸エチル1.37ml、THF15mlの混合物を攪拌下、滴下した。反応混合物をさらに2時間攪拌した後、不溶物を濾去し、減圧下濃縮した。得られた残渣に、エタノール100mlを加え18時間加熱還流した。冷却後、反応混合物を減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：クロロホルム+5~10%メタノール）で精製し、2-[2,3-ジオキソ-6-(4-エトキシカルボニルフェノキシ)-7-(1H-イミダゾール-1-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノキサリン-1-イル]酢酸エチル1.19g(78%)を得た。

質量分析値 ( $m/z$ ) : 478 ( $M^+$ )

核磁気共鳴スペクトル ( $CDCl_3$ , TMS内部標準)

$\delta$  : 1.22(3H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 1.30(3H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ),  
4.18(2H, q,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 4.28(2H, q,  $J=7.0\text{Hz}$ ),  
5.04(2H, s), 6.98(1H, s), 7.04-7.08(3H, m), 7.41(1H, s),  
7.71(1H, s), 7.88(1H, s), 7.90-7.93(3H, m),  
12.24(1H, s)

## 実施例 2 9

1) 7-フルオロ-1-ヒドロキシ-6-ニトロ-2, 3 (1 H, 4 H)-キノキサリンジオン 500 mg を DMF 20 ml に溶かし、そこへ水素化ナトリウム 83 mg 加え 10 分間攪拌した。そこへブromo酢酸エチル 218 ml を加え 2 日間反応させた。反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液に注ぎ、クロロホルムで 3 回抽出を行った。有機層を濃縮した後 2-プロパノールを用いて再結晶を行い 2-[(2, 3-ジオキソ-7-フルオロ-6-ニトロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリニル) オキシ] 酢酸エチルを 481 mg 得た。

質量分析値 ( $m/z$ ) : 328 ( $M^+ + 1$ )

核磁気共鳴スペクトル (DMSO- $d_6$ , TMS 内部標準)

$\delta$  : 1.23(3H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 4.19(2H, q,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 4.96(2H, s),  
7.73(1H, d,  $J=12.4\text{Hz}$ ), 7.91(1H, d,  $J=6.8\text{Hz}$ )

2) 2-[(2, 3-ジオキソ-7-フルオロ-6-ニトロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリニル) オキシ] 酢酸エチルを用い実施例 4-4) と同様にして 2-[(2, 3-ジオキソ-7-(1H-イミダゾール-1-イル)-6-ニトロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリニル) オキシ] 酢酸エチルを得た。

質量分析値 ( $m/z$ ) : 376 ( $M^+ + 1$ )

核磁気共鳴スペクトル (DMSO- $d_6$ , TMS 内部標準)

$\delta$  : 1.16(3H, t,  $J=5.2\text{Hz}$ ), 4.16(2H, q,  $J=5.2\text{Hz}$ ), 4.97(2H, s),  
7.05(1H, s), 7.11(1H, s), 7.45(1H, s), 7.78(1H, s),  
7.95(1H, s)

3) 2-[(2, 3-ジオキソ-7-フルオロ-6-ニトロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリニル) オキシ] 酢酸エチルを用い実施例 4-5) と同様にして 2-[(2, 3-ジオキソ-7-(1H-イミダゾール-1-イル)-6-ニトロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリニル) オキシ] 酢酸・2水和物を得た。



融点 :  $> 300^{\circ}\text{C}$

核磁気共鳴スペクトル ( $\text{DMSO}-d_6$ , TMS 内部標準)

$\delta$  : 4.41(2H, s), 7.08(1H, s), 7.40(1H, s), 7.88(1H, s),  
7.92(1H, s), 8.30(1H, s)

### 実施例 30

1) 2, 6-ジクロロ-3-ニトロピリジン、グリシンエチルエステル塩酸塩を用い実施例 1-1) と同様にして N-(6-クロロ-3-ニトロピリジン-2-イル) グリシンエチルエステルを得た。

質量分析値 ( $m/z$ ) : 260 ( $M^+ + 1$ )

核磁気共鳴スペクトル ( $\text{CDCl}_3$ , TMS 内部標準)

$\delta$  : 1.32(3H, d,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 4.28(2H, q,  $J=7.2\text{Hz}$ ),  
4.36(2H, d,  $J=5.2\text{Hz}$ ), 6.70(1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ),  
8.38(1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ )

2) N-(6-クロロ-3-ニトロピリジン-2-イル) グリシンエチルエステを用い実施例 28-3) と同様にして N-(6-(1H-イミダゾール-1-イル)-3-ニトロピリジン-2-イル) グリシンエチルエステルを得た。

質量分析値 ( $m/z$ ) : 292 ( $M^+ + 1$ )

核磁気共鳴スペクトル ( $\text{DMSO}-d_6$ , TMS 内部標準)

$\delta$  : 1.18(3H, d,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 4.14(2H, q,  $J=7.2\text{Hz}$ ),  
4.32(2H, d,  $J=5.2\text{Hz}$ ), 7.17(1H, s), 7.23(1H, d,  $J=9.2\text{Hz}$ ),  
7.94(1H, s), 8.58(1H, s), 8.64(1H, d,  $J=9.2\text{Hz}$ )

3) N-(6-(1H-イミダゾール-1-イル)-3-ニトロピリジン-2-イル) グリシンエチルエステルを用い実施例 1-2) と同様にして 2-(2, 3-ジオキソ-6-(1H-イミダゾール-1-イル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピリド[2, 3-b]ピラジン-4-イル) 酢酸エチルを得た。

質量分析値 ( $m/z$ ) : 316 ( $M^+ + 1$ )

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS 内部標準)

δ : 1.19(3H, d, J=6.0Hz), 4.16(2H, q, J=6.0Hz), 5.06(2H, s),  
7.14(1H, s), 7.64(1H, d, J=6.8Hz), 7.70(1H, d, J=6.0Hz),  
7.92(1H, s), 8.53(1H, s)

4) 2-(2,3-ジオキソ-6-(1H-イミダゾール-1-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4-イル)酢酸エチル 730mg をアセトニトリル 30ml に溶かし、氷浴中で冷やしながらニトロニウムテトラフルオロボラート 615mg 加えた。2時間氷浴中で攪拌した後、反応液を濃縮した。濃縮液に 1N 水酸化カリウム水溶液を加え 2時間攪拌した。これを 1N 塩酸を用い中和した後、C18 カラムクロマトグラフィーにより精製することでアンモニウム 2-(2,3-ジオキソ-6-(1H-イミダゾール-1-イル)-7-ニトロ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-4-イル)酢酸・1水和物 364mg 得た。

融点 : 241~245℃

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS 内部標準)

δ : 4.58(2H, s), 7.05(1H, s), 7.45(1H, s), 7.99(1H, s),  
8.12(1H, s)

### 実施例 31

2,4-ジフルオロニトロベンゼン、アラニンエチルエステル塩酸塩を用い実施例 1 と同様にして 2-(2,3-ジオキソ-7-(1H-イミダゾール-1-イル)-6-ニトロ-1,2,3,4-テトラヒドロキノキサリニル)プロピオン酸・1塩酸塩・1水和物を得た。

融点 : 129~133℃

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS 内部標準)

δ : 2.50(2H, d, J=5.6Hz), 4.24(1H, q, J=5.6Hz), 6.89(1H, s),

7.79(1H, s), 7.88(1H, s), 7.99(1H, s), 8.36(1H, s)

### 実施例 3 2

2, 4-ジフルオロニトロベンゼン、フェニルアラニンエチルエステル塩酸塩を用い実施例 1 と同様にして 2-(2, 3-ジオキソ-7-(1H-イミダゾール-1-イル)-6-ニトロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリニル)-3-(4-ニトロフェニル)プロピオン酸エチルを得た。

質量分析値 (m/z) : 495 ( $M^+ + 1$ )

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS 内部標準)

$\delta$  : 0.90-1.30(3H, br), 3.15-3.12(2H, br), 4.10-4.40(1H, br),  
4.58(1H, br), 6.52(1H, d, J=10.8Hz), 7.36(1H, d, J=6.0Hz),  
7.48(2H, d, J=8.0Hz), 7.71(1H, s), 7.83(1H, s),  
7.96(1H, s), 8.13(2H, d, J=6.8Hz)

### 実施例 3 3

実施例 2 4-2) の最終副生成物を 1 規定塩酸水で再結晶することにより、2-[2, 3-ジオキソ-7-(1H-イミダゾール-1-イル)-5-ニトロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-1-イル]酢酸・0.5HCl・0.5水和物を得た。

融点 : 268℃分解 (1NHCl)

元素分析 (C<sub>13</sub>H<sub>9</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub>・0.5HCl・0.5H<sub>2</sub>O として)

	C (%)	H (%)	N (%)	Cl (%)
計算値	43.56	2.95	19.54	4.94
実験値	43.81	2.88	19.57	5.17

質量分析値 (m/z) : 332 ( $M^+ + 1$ )

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS 内部標準)

$\delta$  : 5.06(2H, s), 7.58(1H, s), 8.06(1H, s), 8.20(1H, s),  
8.35(1H, s), 9.19(1H, s)

以下、実施例で得られた化合物の化学構造式を下表に示す。

表 2

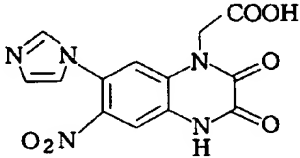
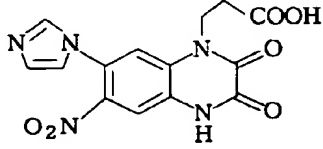
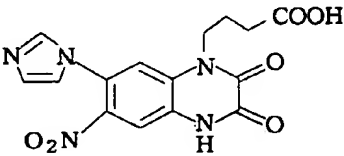
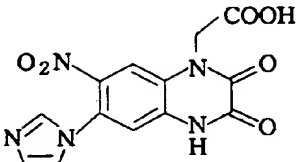
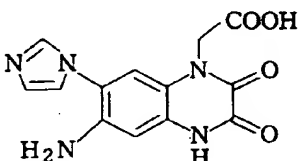
実施例	化学構造式
1 及び 23 及び 24	
2	
3	
4	
5	

表 3

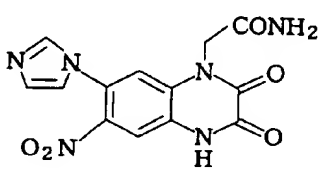
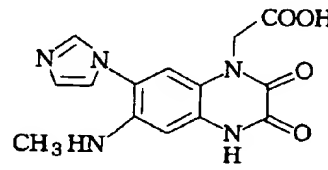
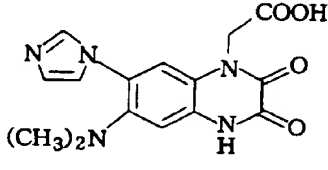
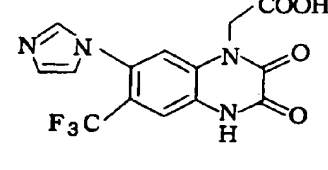
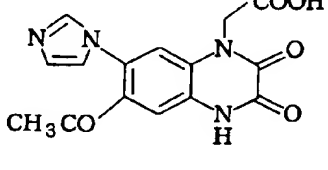
実施例	化学構造式
6	
7	
8	
9	
10	

表 4

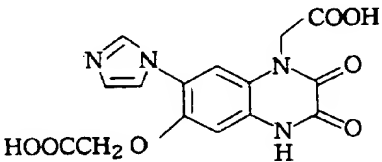
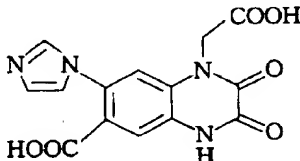
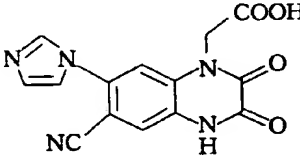
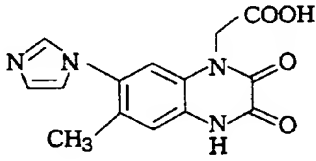
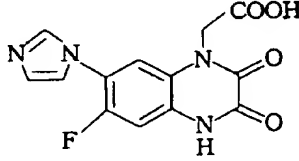
実施例	化学構造式
11	 <chem>OC(=O)CN1C(=O)Nc2cc(ccc2N1Cc3ccncc3)C(=O)OCC(=O)O</chem>
12	 <chem>OC(=O)CN1C(=O)Nc2cc(ccc2N1Cc3ccncc3)C(=O)O</chem>
13	 <chem>OC(=O)CN1C(=O)Nc2cc(ccc2N1Cc3ccncc3)C#N</chem>
14	 <chem>OC(=O)CN1C(=O)Nc2cc(ccc2N1Cc3ccncc3)C</chem>
15	 <chem>OC(=O)CN1C(=O)Nc2cc(ccc2N1Cc3ccncc3)F</chem>

表 5

実施例	化学構造式
16	 <chem>CC(=O)N1C(=O)NC2=CC=C(C=C2N1)c3cc(Cl)cc3n4ccncc4</chem>
17	 <chem>CC(=O)N1C(=O)NC2=CC=C(C=C2N1)c3cc(Br)cc3n4ccncc4</chem>
18	 <chem>CC(=O)N1C(=O)NC2=CC=C(C=C2N1)c3cc(OC)cc3n4ccncc4</chem>
19	 <chem>CC(=O)N1C(=O)NC2=CC=C(C=C2N1)c3cc(OCC4=CC=CC=C4)cc3n4ccncc4</chem>
20	 <chem>CC(=O)N1C(=O)NC2=CC=C(C=C2N1)c3cc(S(=O)(=O)C)cc3n4ccncc4</chem>

表 6

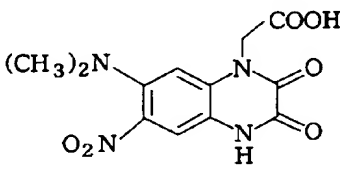
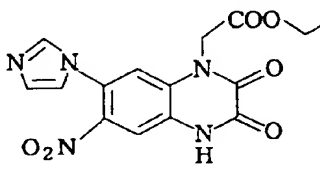
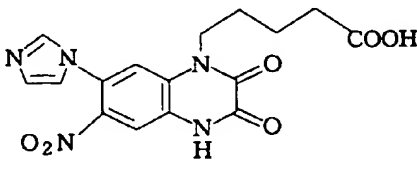
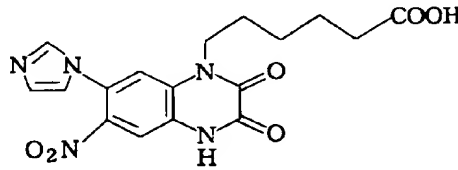
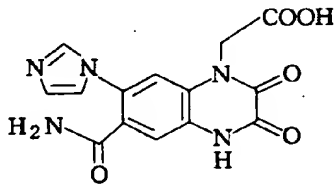
実施例	化学構造式
21	
22	
25	
26	
27	



表 7

実施例	化学構造式
28	 <chem>CCOC(=O)C1=NC(=O)C2=C(N1)C(=C(C=C2)C3=CC=CC=C3OC(=O)OCC)C4=CC=CC=C4N5C=CN=C5</chem>
29	 <chem>OC(=O)COC1=NC(=O)C2=C(N1)C(=C(C=C2)C3=CC=CC=C3[N+](=O)[O-])C4=CC=CC=C4N5C=CN=C5</chem>
30	 <chem>OC(=O)C1=NC(=O)C2=C(N1)C(=C(C=C2)C3=CC=CC=C3[N+](=O)[O-])C4=CC=CC=C4N5C=CN=C5</chem>
31	 <chem>CC(C(=O)O)C1=NC(=O)C2=C(N1)C(=C(C=C2)C3=CC=CC=C3[N+](=O)[O-])C4=CC=CC=C4N5C=CN=C5</chem>
32	 <chem>CC1=CC=C(C=C1)C(=O)N2C(=O)C3=C(N2)C(=C(C=C3)C4=CC=CC=C4OC(=O)OCC)C5=CC=CC=C5N6C=CC(=C5)C(=C6)[N+](=O)[O-]</chem>
33	 <chem>OC(=O)C1=NC(=O)C2=C(N1)C(=C(C=C2)C3=CC=CC=C3[N+](=O)[O-])C4=CC=CC=C4N5C=CN=C5</chem>

以下に示す化合物は、前記製造法及び実施例に記載の方法とほぼ同様に、又は、当業者に自明の若干の変法を適用して、容易に製造することができる。

- 1) 2 [2, 3-ジオキソ-7-(4-カルボキシフェノキシ)-6-(1H-イミダゾール-1-イル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-1-イル] 酢酸
- 2) 2 [2, 3-ジオキソ-7-(4-カルボキシベンジルオキシ)-6-(1H-イミダゾール-1-イル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-1-イル] 酢酸
- 3) 5-[2, 3-ジオキソ-7-(1H-イミダゾール-1-イル)-6-ニトロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-1-イル]-2, 2-ジメチルペンタン酸
- 4) エチル 5-[2, 3-ジオキソ-7-(1H-イミダゾール-1-イル)-6-ニトロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-1-イル] 吉草酸
- 5) 5-[2, 3-ジオキソ-7-(1H-イミダゾール-1-イル)-6-ニトロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-1-イル] ペンタンアミド
- 6) 5-[2, 3-ジオキソ-7-(1H-イミダゾール-1-イル)-6-ニトロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-1-イル]-2, 4-ジメチルペンタン酸
- 7) 5-[2, 3-ジオキソ-7-(1H-イミダゾール-1-イル)-6-ニトロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-1-イル]-4-フェニルペンタン酸
- 8) 4-[(2, 3-ジオキソ-7-(1H-イミダゾール-1-イル)-6-ニトロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリニル) オキシ] ブチリックアシッド

## 処方例

つぎに、本発明化合物の医薬としての処方例を挙げる。

## 凍結乾燥製剤

## 1 バイアル中

表 8

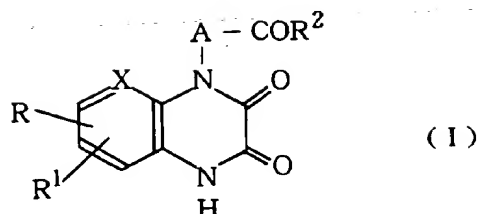
実施例1の化合物	50mg (0.5%)
クエン酸	210mg (2.1%)
D-マンニトール	100mg (1.0%)
<hr/>	
10mℓ	

水800mlをとり、実施例1の化合物5g、クエン酸21g及びD-マンニトール10gを順次加えて溶かし、水を加えて1000mlとした。

この液を無菌的に減過した後、褐色のバイアルに10mlずつ充填し、凍結乾燥し、用時溶解型の注射液とした。

## 請求の範囲

## 1. 一般式 (I)



(式中の記号は、以下の意味を示す。)

X : 窒素原子又は式CHで示される基

R : イミダゾリル基又はジ低級アルキルアミノ基

R<sup>1</sup> : ①ハロゲン原子, ニトロ基, シアノ基, カルボキシ基, アミノ基, モノ若しくはジ低級アルキルアミノ基, 低級アルカノイル基, 低級アルキルチオ基, 低級アルキルスルフィニル基又は低級アルキルスルホニル基, カルバモイル基

②低級アルキル基又は低級アルコキシ基であって、これらの基はハロゲン原子, カルボキシ基若しくはアリール基で置換されていてもよい

③低級アルコキシカルボニル基又はカルボキシ基で置換されていてもよいフェニルオキシ基

R<sup>2</sup> : 水酸基, 低級アルコキシ基, アミノ基又はモノ若しくはジ低級アルキルアミノ基

A : 置換されていてもよい低級アルキレン基又は式-O-B-で示される基

B : 低級アルキレン基

但し, Rがイミダゾリル基, R<sup>1</sup>がシアノ基, Aがエチレン基且つR<sup>2</sup>が水酸基である場合を除く。)

で示される1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリンジオン誘導体、その互変異性体、その塩若しくはその水和物、又はその溶

## 媒和物

## 2. Rがイミダゾリル基であり、

- R<sup>1</sup>が①ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、カルボキシ基、モノ  
若しくはジ低級アルキルアミノ基、低級アルキルスルフィ  
ニル基、低級アルキルスルホニル基又はカルバモイル基  
②低級アルキル基又は低級アルコキシ基であって、これらの  
基はカルボキシ基若しくはアリール基で置換されていても  
よい  
③低級アルコキシカルボニル基で置換されていてもよいフェ  
ニルオキシ基

である請求の範囲1項記載の化合物又はその塩

3. Rが1-イミダゾリル基であり、Xが式CHで示される基であり、  
R<sup>1</sup>がハロゲン原子、ニトロ基、トリフルオロメチル基、シアノ基  
又はベンジルオキシ基である請求の範囲2項記載の化合物又はその  
塩

4. 2-[2, 3-ジオキソ-7-(1H-イミダゾール-1-イ  
ル)-6-ニトロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン  
-1-イル] 酢酸又はその塩

5. 2-[2, 3-ジオキソ-7-(1H-イミダゾール-1-イ  
ル)-6-トリフルオロメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ  
キノキサリン-1-イル] 酢酸又はその塩

6. 2-[6-ベンジルオキシ-2, 3-ジオキソ-7-(1H-イ  
ミダゾール-1-イル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサ  
リン-1-イル] 酢酸又はその塩

7. 請求の範囲1項記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩  
及び製薬学的に許容される担体とからなる医薬組成物

8. グルタメート受容体拮抗剤である請求の範囲7項記載の医薬組成  
物

9. NMDA-グリシン受容体拮抗剤および/又はAMPA受容体

拮抗剤である請求の範囲 7 又は 8 項記載の医薬組成物

10. カイニン酸神経細胞毒性阻害剤である請求の範囲 7 又は 8 項記載  
の医薬組成物

11. 抗虚血薬である請求の範囲 7 又は 8 項記載の医薬組成物

12. 向精神薬である請求の範囲 7 又は 8 項記載の医薬組成物

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP95/01922

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b>		
Int. Cl <sup>6</sup> C07D403/04, 471/04, 241/44, A61K31/495		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b>		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)		
Int. Cl <sup>6</sup> C07D403/04, 471/04, 241/44, A61K31/495		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)		
CAS ONLINE		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P	JP, 7-165756, A (Yamanouchi Pharm. Co., Ltd.), June 27, 1995 (27. 06. 95), Claim (Family: none)	1 - 12
A	EP, 556393, A1 (Yamanouchi Pharm. Co., Ltd.), August 25, 1993 (25. 08. 93), Claim & US, 5283244, A	1 - 12
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search December 4, 1995 (04. 12. 95)		Date of mailing of the international search report December 26, 1995 (26. 12. 95)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office Facsimile No.		Authorized officer  Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.<sup>8</sup> C07D403/04, 471/04, 241/44,  
A61K31/495

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.<sup>8</sup> C07D403/04, 471/04, 241/44,  
A61K31/495

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAS ONLINE

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
P	JP, 7-165756, A (山之内製薬株式会社), 27. 6月, 1995 (27. 06. 95), 特許請求の範囲 (ファミリーなし)	1-12
A	EP, 556393, A1 (Yamanouchi Pharm Co. Ltd.) 25. 8月, 1993 (25. 08. 93), 特許請求の範囲 & US, 5283244, A	1-12

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

\* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日  
若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献  
(理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日  
の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と  
矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のため  
に引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規  
性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文  
献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性  
がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

04. 12. 95

国際調査報告の発送日

26.12.95

名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

池田正人



4 C

7 6 0 2

電話番号 03-3581-1101

内線

3454